

**Somatostatinrezeptor-vermittelte Radionukleotidtherapie:
Nachweis einer transarteriell augmentierbaren Tumor-
Herddosis mittels Single-Photon-Emission Computed
Tomography**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Fahimeh Jahanbakhsh

aus Shiraz / Iran

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ivar von Kügelgen

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.04.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Essler

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Physikalische Grundlagen	9
1.1.1 Atomaufbau	9
1.1.2 Radioaktivität	9
1.1.2.1 Strahlungsarten	10
1.1.2.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie	10
1.1.2.3 Zerfallsgesetz	12
1.1.3 Dosimetrie	12
1.1.4 Biologische Strahlenwirkung	13
1.2 Bildgebende Verfahren	14
1.2.1 Gammakamera	14
1.2.2 Single-Photon-Emission Computed Tomography	16
1.3 Neuroendokrine Neoplasien	17
1.3.1 Klinik, Diagnostik und Therapie von Gastro-Entero-Pankreatisch Neuroendokrine Neoplasien	17
1.3.2 Klassifikation der Gastro-Entero-Pankreatisch Neuroendokrine Neoplasien	18
1.4 Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie	20
1.4.1 Somatostatin und Somatostatinanaloge	21
1.5 Radionuklide	22
1.5.1 Lutetium-177	22
1.5.2 Yttrium-90	23
1.6 Bestimmung der Tumor-Herddosis nach dem Medical Internal Radiation Dose-Konzept	23
1.6.1 Grundlagen	23
1.6.2 Anforderungen an die Aufnahmen	26
1.6.3 Ermittlung des geometrischen Mittels	27
2. Fragestellung	30
3. Methode	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Studienaufbau	32
3.3 Datenerfassung	34

3.4	Datenberechnung	37
3.5	Datenanalyse	38
4.	Ergebnisse	40
4.1	Herddosis und Herddosis pro injizierte Aktivität	40
4.2	Effektive Halbwertszeit	42
4.3	Mittlere Lebensdauer	43
4.4	Tumor zu Milz Ratio und Tumor zu Niere Ratio	44
4.4.1	Unterscheidung nach Therapiereihenfolge	53
5.	Diskussion	63
5.1	Herddosis und Herddosis pro injizierte Aktivität	63
5.2	Effektive Halbwertszeit	64
5.3	Mittlere Lebensdauer	66
5.4	Tumor zu Milz Ratio und Tumor zu Niere Ratio	67
5.4.1	Unterscheidung nach Therapiereihenfolge	68
6.	Zusammenfassung	71
7.	Abbildungsverzeichnis	73
8.	Tabellenverzeichnis	76
9.	Literaturverzeichnis	77
10.	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

\tilde{A}	Komulierte Aktivität
A_0	Anfangsaktivität
BED	Biologische Äquivalenzdosis
Bqs	Becquerel mal Sekunde
C	Coloumb
Ci	Curie
CT	Computertomographie
D	Energiedosis
\bar{D}	Mittlere absorbierte Dosis
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid
DTPA	Diethylene triamine penta-acetic acid
fm	Femtometer
GBq	Giga-Bequerel
GEP	Gastro-Entero-Pankreatisch
GK	Ganzkörperaufnahme
Gy	Gray
H	Äquivalenzdosis
HWZ	Halbwertszeit
H.p.A.	Herddosis pro injizierte Aktivität
i.a.	Intraarteriell
^{111}In	Indium-111
i.v.	Intravenös
J	Joule
keV	Kiloelektronenvolt
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
^{177}Lu	Lutetium-177
mCi	Milli-Curie
MeV	Megaelektronenvolt
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRT	Magnetresonanztomographie
NaJ	Natriumjodid
NEK	Neuroendokrine Karzinome

NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumore
nm	Nanometer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	Post injectionem
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Photon-Emission Computed Tomography
SST	Somatostatin
SSTA	Somatostatinanaloge
SSTR	Somatostatinrezeptor
Sv	Sievert
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
$t_{1/2,biol.}$	Biologische Halbwertszeit
$t_{1/2,eff.}$	Effektive Halbwertszeit
$t_{1/2,phys.}$	Physikalische Halbwertszeit
TATE	Octreotat
TKR	Tumor zu Niere Ratio
TNM	Tumor-Nodes-Metastase
TOC	Octreotide
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSR	Tumor zu Milz Ratio
VIP	Vasoaktive intestinal Peptide
VOI	Volume of interest
^{90}Y	Yttrium-90
WHO	World Health Organization
λ	Zerfallskonstante
τ	Lebensdauer
$\tau_{eff.}$	Mittlere Lebensdauer

1. Einleitung

1.1 Physikalische Grundlagen

1.1.1 Atomaufbau

Jedes Atom besteht aus einem Atomkern und seiner Hülle. Im Kern befinden sich die positiv geladenen Protonen und je nach Element neutral geladene Neutronen. Die beiden Teilchen werden zusammenfassend als Nukleonen bezeichnet. Der Atomkern ist positiv geladen, hat einen Durchmesser von einigen Femtometer ($1 \text{ fm} = 10^{-15} \text{ m}$) und vereint fast die gesamte Atommasse. Die negativ geladenen Elektronen umkreisen auf diskreten Bahnen den Kern und bilden die Atomhülle. Der Durchmesser der Hülle beträgt größenordnungsmäßig 0,1 Nanometer ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Für ein elektrisch neutrales Atom muss die Anzahl der Protonen und Elektronen übereinstimmen (Tipler, 2000).

Die Protonenzahl Z heißt Ordnungszahl oder Kernladungszahl. Ihre Zahl bestimmt das vorliegende Element. Die Summe aus Ordnungszahl und Neutronenzahl N zusammen nennt man Massenzahl A :

$$A = Z + N$$

Die Kombination aus unterschiedlicher Protonen- und Neutronenzahl ergibt verschiedene Arten von Kernen, die man als Nuklide bezeichnet. Die Nuklide werden durch das Elementsymbol, unter Voranstellung der Ordnungszahl links unten und der Massenzahl links oben gekennzeichnet:



Bei gleicher Ordnungszahl und verschiedenen Massenzahl werden die Nuklide als Isotope bezeichnet. Isotope können entweder stabil oder instabil (radioaktiv) sein. Bei manchen Elementen existieren nur eine und bei anderen bis zu sechs verschiedene stabile Isotope (Mortimer, 2003).

1.1.2 Radioaktivität

Als Radioaktivität wird der spontane Zerfall von instabilen Kerne unter Emission von Strahlung bezeichnet. Dabei unterscheidet man zwischen Teilchen und elektromagnetischer Strahlung. Die drei Arten der radioaktiven Strahlung nennt man α -, β - und γ -Strahlung

(Mortimer, 2003).

1.1.2.1 Strahlungsarten

Bei α -Strahlung handelt es sich um Teilchenstrahlung. Hierbei wird bei radioaktivem Zerfall ein α -Teilchen, Heliumkerne mit doppelt positiver Elementarladung (${}^4_2\text{He}^{2+}$), aus dem Kern ausgesendet. Dadurch verringert sich die Massenzahl des ursprünglichen Kerns um vier und die Ordnungszahl um zwei. Durch die positive Ladung wird es auch als Ionenstrahlung bezeichnet. Die α -Strahlung besitzt die geringste Eindringtiefe in Materie und das größte Ionisationsvermögen. In Gewebe haben sie eine Reichweite von einigen Mikrometer (μm) (Mortimer, 2003).

Bei β -Strahlung handelt es sich auch um Teilchenstrahlung, wobei man zwischen den häufigeren β^- - und den selteneren β^+ unterscheiden muss. Die β^- -Zerfall tritt bei Nukliden mit Neutronenüberschuss auf. Dabei wandelt sich ein Neutron in einem Proton unter Emission eines Elektrons und eines Elektron-Antineutrino um. Die Massenzahl bleibt gleich, die Ladungszahl erhöht sich um Eins. Der β^+ -Zerfall tritt bei Nukliden mit Protonenüberschuss auf. Ein Proton wandelt sich dabei in ein Neutron um. Dabei werden ein Positron und eine Elektron-Neutrino emittiert. Die Massenzahl bleibt gleich, die Ladungszahl verringert sich um Eins. Die Eindringtiefe und das Ionisationsvermögen der β -Strahlung liegt zwischen denen von α - und γ -Strahlung (Mortimer, 2003).

Bei γ -Strahlung handelt es sich um elektromagnetische Wellen. Hierbei geht ein Kern aus einem angeregten Zustand in einem energetisch niedrigeren Zustand unter Emission eines Gammaquants über. Massenzahl und Ladungszahl bleiben bei diesem Zerfallsart erhalten. Die γ -Strahlung besitzt die größte Eindringtiefe in Materie und das niedrigste Ionisationsvermögen (Mortimer, 2003).

1.1.2.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie

Wegen der hohen Bindungsenergien im Atomkern (im Mittel 10 MeV pro Nukleon) sind Kernveränderungen mit hohen Energieverschiebungen verbunden. Daher ist radioaktive Strahlung recht energiereich (im hohen keV bis einige MeV-Bereich). Im Gegensatz dazu sind die Bindungsenergien der Elektronenhülle sehr viel geringer (im eV bis keV-Bereich). Die energiereiche radioaktive Strahlung ist daher in der Lage, die relativ schwach gebundenen Elektronen der Hülle in erheblichem Maße zu stören. Diese Störung macht sich

unter anderem durch Anregung und Ionisation bemerkbar. Die Wechselwirkung von Korpuskularstrahlung beim Durchdringen durch der Materie hängt davon ab, ob die Korpuskeln geladen sind oder nicht.

Geladene Teilchen wechselwirken mit den Elektronen der Materie. Dabei verlieren sie nahezu kontinuierlich an kinetischer Energie, wobei sie großen Teil ihrer kinetischen Energie im Bragg-Peak abgeben. Er ist gleichzeitig auch das Ende der Bewegung. Die Reichweite dieser Strahlen in Materie ist proportional zu ihrer Energie und umgekehrt proportional zur Dichte des Materials.

Neutronen sind ungeladen und wechselwirken daher nicht mit Elektronen der Materie. Sie werden meist in einem inelastischen Prozess gestreut oder durch Kerneinfang absorbiert. Die Intensität der Neutronenstrahlung fällt exponentiell mit der Eindringtiefe ab. Die Reichweite der Neutronen ist daher nicht definierbar (Tipler, 2000).

Bei den ebenfalls ungeladenen Photonen handelt es sich um elektromagnetischer Strahlung. Die Photonen, können sowohl mit Elektronen in Materie als auch mit den Kernen wechselwirken. Diese Wechselwirkung ist energieabhängig. Bei kleinen Energien werden sie vorwiegend im Photoeffekt absorbiert, bei großen Energien meist durch Paarerzeugung. Bei mittleren Energien herrscht der Compton-Streuung vor. Die Strahlintensität fällt, wie bei Neutronen, exponentiell mit der Eindringtiefe ab (Tipler, 2000).

Beim Photoeffekt kommt es zu Wechselwirkung zwischen einem Photon und einem Kernnahen Elektron. Die gesamte Energie des Photons wird dabei auf das Elektron übertragen. Dadurch wird ein Elektron emittiert und das Atom ionisiert bzw. abgeregt (Volkmer, 2003).

In Prozess der Paarbildung wird ein energiereiches Photon ($E_\gamma > 1022 \text{ keV}$) in ein Elektron-Positron-Paar umgewandelt. Das Positron ist sehr kurzlebig und durch Vereinigung mit einem Elektron werden zwei Photonen zerstrahlt (Volkmer, 2003).

Bei der Compton-Streuung wechselwirkt das Photon mit einem äußeren Elektron. Dabei wird ein Teil seiner Energie auf das Elektron übertragen und das Photon gestreut. Es wird somit ein Photon mit verringerte Energie und ein Elektron emittiert, das heißt das Atom wird ionisiert (Volkmer, 2003).

Die Ionisation der Atome kann zu weiteren Wechselwirkungen im Atom führen, unter anderem den Auger-Elektron und der innere Konversion. Beim Auger-Elektron kann der frei

gewordene Platz des Elektrons durch ein Elektron aus einer äußere Schale wieder besetzt werden. Die freigesetzte Energie wird dabei auf ein schwach gebundenes Elektron übertragen und führt zu dessen Emission. Das emittierte Elektron wird als Auger-Elektron bezeichnet. Es ist energiearm, sehr kurzreichweitig (Nanometer-Bereich) und besitzt eine sehr hohe Ionisationsdichte. Bei innerer Konversion wird die Energie eines angeregten Kerns direkt auf ein Hüllenelektron übertragen (Howell et al., 1999).

1.1.2.3 Zerfallsgesetz

Die Anzahl der radioaktiven Atome, die pro Zeiteinheit zerfallen, folgen einer exponentiell abfallenden Funktion, den Zerfallsgesetz:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

wobei N_0 die Anzahl der Kerne zum Zeitpunkt $t = 0$ und λ die Zerfallskonstante sind. Die Einheit für Radioaktivität ist das Becquerel [Bq], definiert als ein Zerfall pro Sekunde. Eine weitere historische Einheit ist das Curie [Ci], definiert als die Anzahl der Zerfälle pro Sekunde in einem Gramm Radium. Zwischen diese beiden Einheiten besteht der Zusammenhang:

$$1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} [\text{Bq}]$$

Der Kehrwert der Zerfallskonstante λ definiert die mittlere Lebensdauer τ :

$$\tau = \frac{1}{\lambda} \quad [\text{s}]$$

Nach Ablauf dieser Zeit hat sich die Anzahl der radioaktiven Kerne auf 37 % verringert. Davon ist die Halbwertszeit $t_{1/2}$ zu unterscheiden, nachdem die Anzahl der radioaktiven Kerne um die Hälfte gesunken ist.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \ln 2 \cdot \tau \quad [\text{s}]$$

1.1.3 Dosimetrie

Die Ursache für die Strahlenbelastung ist die Energiezufuhr in das Gewebe durch die Ionisation. Daher ist es in der Dosimetrie wichtig dieser Energiezufuhr zu berechnen. Die

pro Kilogramm Gewebe durch Ionisation zugeführte Energiemenge wird als Energiedosis D bezeichnet und in Gray [Gy] angegeben. Es gilt:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad 1 [\text{Gy}] = 1 \left[\frac{\text{J}}{\text{kg}} \right]$$

wobei dE die mittlere Energie entspricht, die durch ionisierende Strahlung auf das Volumenelement dV mit der Masse $dm = \rho \cdot dV$ (ρ ist die Dichte des bestrahlten Materials) übertragen wird (Tipler, 2000).

Die verschiedenen Strahlungsarten können trotz gleicher Energiedosis unterschiedliche biologische Wirkung haben. Der Grund dafür ist die unterschiedliche geometrische Verteilung der Ionisation im bestrahlten Material. Zum Beispiel hat die Ionisation auf der Bahnspur eines α -Teilchens kleinere Abstände voneinander, als auf der Bahnspur eines nicht niederenergetischen Elektrons. Dies bedeutet dass die α -Teilchen biologisch wirksamer sind. Um die biologische Wirksamkeit mit zu berücksichtigen hat man den Qualitätsfaktor q eingeführt, welche die relative biologische Wirksamkeit (RBW) angibt. Der q -Wert beträgt für α -Teilchen 20, für β^- , β^+ -Teilchen und Photonen 1. Die Multiplikation des Qualitätsfaktors mit der Energiedosis ergibt die Äquivalenzdosis H mit der Einheit Sievert [Sv] (Tipler, 2000):

$$H = q \cdot D \quad 1 [\text{Sv}] = 1 \left[\frac{\text{J}}{\text{kg}} \right]$$

1.1.4 Biologische Strahlenwirkung

Durch das Auftreffen radioaktiver Strahlung auf den menschlichen Körper kommt es als Folge der physikalischen Primäreffekte zu chemischen, biochemischen und biologischen Effekten sowohl auf molekularer als auch auf zellulärer Ebene. Dabei ist zu bedenken, dass der Zellkern, wegen der darin enthaltene DNS, empfindlicher auf die ionisierende Strahlen reagiert, als das Zellplasma (Volkmer, 2003).

Die auftreffenden Strahlen führen in der Zelle zu Ionisation und Anregung von Atomen und Molekülen. Das bedeutet, dass die Atome in einen instabilen Zustand versetzt werden, welche die chemischen Effekte zur Folge haben. Dabei handelt es sich unter anderem um DNS-Schäden, Chromosomenbrüchen, Veränderungen von Aminosäuren und Enzymen, Zerschneiden von Makromolekülen, Radiolyse des Wassers und Bildung von Wasser-

stoffperoxid (Zelltoxisch). Die Folge dieser Veränderungen sind eine Störung bzw. Verlust von Zellfunktionen. Dadurch treten die biologische Effekte auf, wie die somatische (dem Individuum selbst betreffend, wie Leukämie und Krebs) und genetische (die Nachkommen betreffend, wie Mutationen) Schäden oder in schlimmsten Falle Tod des Organismus (Volkmer, 2003).

Der menschliche Körper besitzt auf verschiedenen Ebenen Reparaturmechanismen, die diese Schäden beheben können. Dadurch können veränderte Strukturen repariert, und falls keine Reparatur mehr möglich ist, entfernt werden. Versagen diese Reparaturmechanismen aufgrund der hohen Strahlenbelastung, treten die oben genannten biologischen Effekte (Leukämie, Mutation u.a.) in Erscheinung (Volkmer, 2003).

Die Reparaturmechanismen sind bei Zellen während der Teilungsphase schwach wirksam. Daher beobachtet man die biologische Strahlungswirkung verstärkt an Zellen mit hoher Zellteilungsrate wie im Magen-Darm-Trakt oder aber auch in Tumorgewebe. An dieser Stelle setzt die Nuklearmedizin an, um mit Hilfe kurzreichweitiger α - und β -Strahlen die Tumore zu zerstören bzw. ihrer Funktion zu stören (Volkmer, 2003).

1.2 Bildgebende Verfahren

In der vorliegenden Arbeit werden Ganzkörper- und SPECT-Aufnahmen untersucht. Die Ganzkörperaufnahmen werden mit einer stationären Gammakamera durchgeführt. Daher wird hier kurz die Messtechnik, die hinter diesen beiden Aufnahmemodi steckt, erläutert.

1.2.1 Gammakamera

Die Gammakamera wird zur Bestimmung der räumlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung im Patienten verwendet. Sie besteht aus einem Messkopf, der durch die Aufhängung an einem Stativ beweglich ist. Für die Ganzkörperaufnahmen kann entweder der Patient unter den Detektor durchgefahren oder der Detektor über den Patient bewegt werden (Hermann, 2004).

Die Gammakamera zeichnet sich durch eine hohe Flächenempfindlichkeit (Impulse/min pro kBq/cm²) und kurze Messzeit aus (Hermann, 2004).

Der Messkopf der Gammakamera besteht aus mehreren Komponenten und besitzt eine Abschirmung gegen die Umgebungs- und Höhenstrahlung. Die Komponenten entsprechen, vom Patientenposition aus gesehen, dem Kollimator (meist Blei), dem Szintillationskristall (meist NaJ-Kristall), Lichtleiter und mehreren Photomultipliern (Hermann, 2004), siehe Abbildung 1.

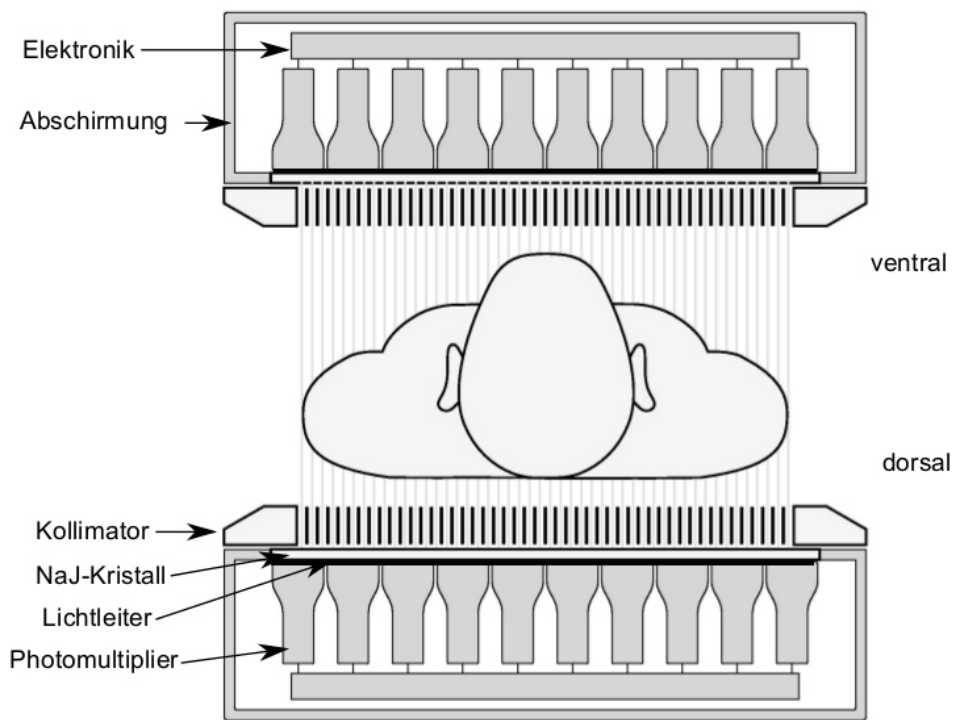


Abb. 1: Schematische Darstellung der Messkopf der Gammakamera (Reichmann, 2015)

Bei den verwendeten Bleikollimatoren handelt es sich fast ausschließlich um Parallelloch-kollimatoren. Im Fall von Hoher γ -Energie bestehen die Löcher aus Bohrungen, das heißt es ist eine Bleiplatte mit vielen parallelen Bohrungen. Die Wände zwischen den Bohrungen werden als Septen bezeichnet. Schräg einfallende γ -Strahlen werden von den Septen absorbiert. Mit steigender γ -Energie muss die Septendicke zunehmen, um die hohe Durchdringungsfähigkeit der γ -Strahlen zu kompensieren. γ -Strahlen die innerhalb eines vorgegebenen maximalen Divergenzwinkels auf den Kollimator treffen, werden durchgelassen. Der Divergenzwinkel wird durch Lochdurchmesser und Länge der Septen definiert. Je kleiner der Lochdurchmesser und je Länger die Septen, desto kleiner der Divergenzwinkel (Hermann, 2004).

Als Szintillationsmaterial wird meist mit Thallium dotiertes Natrium-Jodid-Kristall (NaJ-Kristall), wegen der große Dichte und hohe Absorptionsvermögen des Jods ($Z = 53$) für γ -Strahlung, verwendet. Strahlung, die den Kollimator passiert und auf den Kristall trifft,

erfährt Photo- und Compton-Effekt. Die dadurch entstehende Anregung oder Ionisation erzeugt das Szintillationslicht (Wellenlänge von 420 nm, blaues Licht) (Hermann, 2004).

Der Lichtleiter setzt sich zusammen aus Glaswänden des Szintillators und den Photomultipliern. Zwischen diesen beiden Gläsern wird zur optischen Lichtübertragung auf die Photokathode des Photomultipliers optisches Fett angebracht.

Der Photomultiplier besteht aus einer Vakuumröhre mit vielen hintereinander geschalteten Elektroden (Dynoden) enthält. An den Dynoden ist eine Spannung angelegt, die zwischen den einzelnen Dynoden stufenweise zunimmt. Die aus dem Szintillator kommenden Szintillationslicht setzen Photoelektronen aus der Photokathode frei. Diese Elektronen werden durch die, an die Dynoden angelegte Spannung beschleunigt, und lösen dort weitere Elektronen aus. Da die Spannung stufenweise von Dynode zu Dynode zunimmt, nimmt die Anzahl der ausgelösten Elektronen exponentiell zu.

Durch das nachgeschaltete Messelektronik erfolgt die Ortung des Szintillationslichtes und es wird ein Szintigramm als Graustufenbild generiert (Reichmann, 2015).

1.2.2 Single-Photon-Emission Computed Tomography

Die SPECT-Technik wird zur Erzeugung von Schnittbildern in der Nuklearmedizin verwendet. Die Aufnahmen werden hierbei durch die um den Patienten rotierende Gammakamera erzeugt. Durch die Rotation der Kamera werden Aufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln des Körpers (Projektionen) gemacht und daraus schichtweise Tomogramme erstellt. Somit ermöglicht SPECT eine dreidimensionale Zuordnung der Aktivitätsanreicherung. Die Berechnung der dreidimensionalen Information aus dem zweidimensionalen Projektionen erfolgt im Computer und ist sehr rechen- und zeitaufwendig (Hermann, 2004).

Bei der SPECT unterscheidet man zwischen der statischen und dynamischen SPECT. Die statische SPECT gibt die Aktivitätsverteilung des Radiopharmakons zu einem Zeitpunkt wieder. Die dynamische SPECT misst die Aktivitätsverteilung nach unterschiedlichen Zeitabständen und erhält somit eine zeitliche Aktivitätsverteilung.

1.3 Neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokrin bedeutet dass sowohl morphologische und funktionelle Charakteristika von endokrinem Gewebe vorhanden sind, als auch Antigene, die in Nervenzellen vorkommen, exprimiert werden. Ein Beispiel ist Synaptophysin und Chromogranin A (Herold, 2012). Die Inzidenz dieser Tumore beträgt etwa eins bis zwei pro 100000 Einwohner pro Jahr (Schott et al., 2011).

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) zeigen zum Teil ein frühes Metastasierungsverhalten, weisen aber bei frühzeitige Entdeckung eine gute Prognose auf. Der entscheidende Unterschied zu bösartigen Tumorerkrankungen ist der oft eher niedrige Proliferationsindex (Ki67 oder MIB-1). Es wird zwischen funktionell aktiven und inaktiven Tumoren unterschieden. Die funktionell aktiven Tumore produzieren bekannte Hormone, die für das jeweilige klinische Krankheitsbild charakteristisch sind. Die funktionell inaktiven Tumore sezernieren entweder nur Hormon-Vorstufen oder gar keine Hormone. Die NEN können eingeteilt werden in Gastroenteropankreatische-NEN (GEP-NEN) und NEN anderen Ursprungs, wie NEN von Ovar, Mamma, Prostata, Niere u.a.. Gemeinsamkeit beider Gruppen ist der Nachweis von NEN-Markern (Chromogranin A und Synaptophysin), aber die NEN anderen Ursprungs sind eher kleinzellige, bösartige Tumore (Goretzki, 2014). In dieser Arbeit werden die GEP-NEN behandelt.

1.3.1 Klinik, Diagnostik und Therapie von Gastro-Entero-Pankreatisch Neuroendokrine Neoplasien

Die funktionell aktiven GEP-NEN werden nach ihrem Sekretionsprodukt eingeteilt, wie zum Beispiel das Insulin, das charakteristisch für das Insulinom ist, Gastrin für Gastrinom, Glukagon für Glukagonom, vasointestinales Polypeptid für VIPom und Serotonin für Karzinoid. Die funktionell inaktiven Tumore sezernieren verschiedene Hormone (Schott et al., 2011).

Das klinische Erscheinungsbild der GEP-NEN ist vom Sekretionsprodukt und der Lokalisation des Tumors, sowie von der Tumorausdehnung abhängig. Das Insulinom verursacht unter anderem rezidivierende Hypoglykämien, das Gastrinom rezidivierendes Duodenalulkus, das Glukagonom Glukoseintoleranz, das VIPom wässrige Diarrhöen und das Karzinoid Diarrhöen und Flush (Schott et al., 2011). Somit können verschiedene Syndrome verursacht werden wie das Zollinger-Ellison-Syndrom bei Gastrinom und Verner-Morrison-Syndrom bei VIPom (Arnold et al., 2004).

Die Diagnosestellung erfolgt anhand von Labordiagnostik und Bildgebenden Verfahren. Zur Labordiagnostik wird unter anderem bei funktionell aktive Tumore das jeweilige Sekretionsprodukt bestimmt, bei funktionell inaktiven Tumoren das Chromogranin A, welches auch zur Verlaufskontrolle aller GEP-NEN herangezogen wird. Bei der Bildgebung werden CT, MRT und nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (Octreotid-Szintigraphie) kombiniert, um die Sensitivität zu steigern (Schott et al., 2011).

Bei Therapie der GEP-NEN unterscheidet man zwischen medikamentösen, chirurgischen und nuklearmedizinischen Therapieverfahren. Dadurch soll das Tumolvolumen und die Hormonproduktion reduziert werden. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Somatostatinanaloga (bei hormonaktiven GEP-NEN), Sunitinib (bei fortgeschrittenen P-NET), Streptozotocin-haltige Chemotherapeutika (bei P-NET mit niedrigem Proliferationsindex), Cisplatin und Etoposid (bei Tumoren des Mitteldarms). Die chirurgische Therapie erfolgt nach Prinzip der radikalen Tumorresektion bei maximaler Funktionserhalt. Bei langsam wachsenden GEP-NEN sind die Chemotherapeutika unwirksam. An dieser Stelle kommen die nuklearmedizinischen Verfahren wie DOTA-TOC- bzw. DOTA-TATE-Therapie zum Einsatz. Dabei müssen Kriterien wie der hohen Octreotid-Speicherung, der Tumorausdehnung, dem Proliferationsindex Ki-67 und der hormonellen Aktivität berücksichtigt werden. Bei disseminierter Metastasierung kommen nur noch die Palliativverfahren, wie die Radiofrequenzablation und Chemoembolisation in Frage (Schott et al., 2011).

1.3.2 Klassifikation der Gastro-Entero-Pankreatisch Neuroendokrine Neoplasien

Die erste Klassifikation der GEP-NEN erfolgte im Jahre 1963 nach embryogenetischen Gesichtspunkten. Dabei unterscheidet man drei Untergruppen (Schott et al., 2011):

- foregut-Karzinoid (Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas)
- midgut-Karzinoid (unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum)
- hindgut-Karzinoid (Kolon und Rektum)

Diese Klassifikation enthält aber nicht alle Tumorentitäten. Daher wurde von WHO unter Berücksichtigung histologischer Differenzierung und dem Proliferationsgrad neuerer Klassifikationen eingeführt. Die weiteren Kriterien wie Lokalisation, Angioinvasion, Tumorgroße und -ausbreitung wurden in TNM-Staging erfasst und ergänzen die WHO-Klassifikation.

Die aktuelle Klassifikation aus dem Jahr 2010 teilt die GEP-NEN in vier Untergruppen ein (Schott et al., 2011):

- gut differenzierte NET G1 (Karzinoid) oder G2
- schlecht differenzierte NEK G3 (klein-und großzellige Variante)
- gemischtes NEK
- hyperplastische und präneoplastische Läsion

Das Unterscheidungskriterium bei diesen Untergruppen ist deren Metastasierungswahrscheinlichkeit, da man annimmt, dass alle GEP-NEN potenziell maligne sind. Des Weiteren geht in die Beschreibung der einzelnen Tumorentitäten deren funktionelle Aktivität und die Assoziation mit anderen Erkrankungen ein. Zur Prognose und Therapie der GEP-NEN sind deren spezifische TNM-Klassifikation und das Grading-System von Bedeutung. In die TNM-Klassifizierung werden weitere Kriterien wie Lokalisation, Angioinvasion, Tumorgroße und -ausbreitung erfasst (Schott et al., 2011).

Die GEP-NEN werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt in die NEN des Magens, des Duodenums, des Ileums, der Appendix, des Rektums und des Pankreas, wobei es sich, außer beim Magen, meistens um NET handelt (Schott et al., 2011).

Beim NEN des Magens unterscheidet man vier Subtypen, wobei alle hormonell inaktiv sind. Typ 1 beinhaltet kleiner, polypöser, multifokaler NET im Magenkorpus, der oft mit autoimmuner chronisch-atrophischer Korpusgastritis assoziiert ist. Typ 2 kommen in Verbindung mit multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 (MEN-1) vor. Typ 3 und 4 treten solitär sporadisch auf, wobei es sich bei Typ 3 um NET und bei Typ 4 um NEK handelt. Zur Metastasierung in die regionalen Lymphknoten kommt es erst bei Tumoren größer als 2 cm oder Infiltration der muscularis propria. (Schott et al., 2011).

Die NET des Duodenums werden in Gastrin- (häufigere Variante) und Somatostatinproduzierende Tumore eingeteilt. Bei den Gastrinproduzierenden Tumoren gibt es hormonell aktive und inaktive Formen. Bei hormonell aktiven Tumoren spricht man von Gastrinomen, welche oft mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom assoziiert sind. Diese können sporadisch-solitär oder multipel bei MEN-1 auftreten. Zur Metastasierung in die regionalen Lymphknoten kommt es schon bei Tumoren kleiner als 1 cm. Die Somatostatinproduzierenden Tumore sind hormonell inaktiv und erscheinen mit einer Neurofibromatose Typ 1 (Schott et al., 2011).

Die NET des Ileums und Appendix sind Serotoninproduziert, wobei die des Appendix hormonell inaktiv sind. Die NET des Ileums zeigen früh Lymphknoten- und Lebermetastasen auf. Die NET des Appendix werden oft in Rahmen einer Appendektomie als Zufallsbefund kurativ entfernt (Schott et al., 2011).

Bei NET des Rektums handelt es sich um kleine, hormonell inaktive Tumore. Zur Metastasierung kommt es erst bei einer Tumorgroße über 1 cm (Schott et al., 2011).

Die NET des Pankreas können hormonell aktiv (50-60%) oder inaktiv sein. Unter die hormonell aktiven Tumore fallen die Insulinome, Gastrinome, Glukagonome und VIPome. Das Insulinom ist der häufigste hormonell aktive Tumor und der einzige benigne NET des Pankreas (in 80 % der Fälle) (Schott et al., 2011).

1.4 Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie

Die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) ist ein nuklearmedizinisches Therapieverfahren, das bei inoperablem oder metastasiertem SSTR positiven NET eingesetzt wird. Dabei werden β -strahlende Radiopeptide, die gegen SSTR gerichtet sind, intravenös appliziert. Als Radionuklide kommen ^{90}Y oder ^{177}Lu markierte DOTA-TOC (^{90}Y -DOTA-TOC, ^{177}Lu -DOTA-TOC) Peptide zum Einsatz. ^{177}Lu besitzt zudem einen γ -Strahlenanteil, wodurch während der Behandlung eine szintigraphische Erfassung der Verteilung im Körper und damit eine Dosimetrie möglich ist (Pöpperl, 2015).

PRRT ist in der Regel eine gut verträgliche und sichere Behandlungsmethode, ist aber dennoch mit Nebenwirkungen behaftet. Direkt nach Injektion oder einige Tage danach können Symptome wie Nausea, Erbrechen und Tumorschmerzen auftreten. Durch den Zerfall der Tumorzellen einige Tage nach Injektion kann es zu vermehrten Hormonfreisetzung und damit zur Verschlechterung der Symptomatik bis hin zur Hormonkrise kommen. Selten kommt es als langfristige Folge der Strahlenabsorption zu schweren Toxizitäten in Niere und Knochenmark (Pöpperl, 2015).

Die Knochenmarks Toxizität ist meistens mild und vollständig reversibel (Sabet et al., 2013). Die Strahlenbelastung der Niere kommt durch die tubuläre Reabsorption der Radionuklide zustande. Die Strahlendosis der Niere kann durch Koinfusion positiv geladener Aminosäuren wie Lysin und Arginin um mehr als 50 % und durch gelatinebasierter Plasmaexpander wie Gelafundin um ca. 45 % reduziert werden. Diese Effekte können mitein-

ander kombiniert und dadurch deren Wirkung zum Teil summiert werden (Poeppel et al., 2013).

Die absoluten Kontraindikationen zu PRRT umfassen fehlende Traceranreicherung und Schwangerschaft. Die relativen Kontraindikationen sind unter anderem Stillzeit, rasch proliferierende Tumore, Einschränkung der Nierenfunktion, eingeschränkte Knochenmarksreserve, Lebenserwartung kleiner als 3 Monate und über 6 Monate nicht progrediente Tumorerkrankungen mit beherrschbarer Symptomatik und geringer Tumormasse (Poeppel et al., 2013).

1.4.1 Somatostatin und Somatostatinanaloga

Somatostatin (SST) ist ein körpereigenes Peptidhormon, das auch als „somatotropin-inhibitory hormone“ oder „growth hormone-inhibiting hormone“ bezeichnet wird. SST kommt in zwei aktiven Formen vor entweder mit einer Kettenlänge von 14 (Somatostatin 14) oder 28 (Somatostatin 28) Aminosäuren (Baum et al., 2009). Es wird im Hypothalamus, in D-Zellen des Pankreas, im Gastrointestinaltrakt und in Nervenendigungen gebildet (Reubi et al., 2003). Die Ausschüttung wird unter anderem über nervale Impulse und Histamin gesteuert. Das Somatostatin wird durch Peptidasen abgebaut und hat eine Halbwertszeit von 1 - 3 Minuten.

SST spielt in zahlreichen endokrinen und exokrinen Prozessen als inhibitorisches Peptid eine Rolle und nimmt eine zentrale Rolle in der Regulation des Verdauungstraktes ein. Dabei ist die Hemmung von Hormonen wie Somatotropin, Insulin, Glukagon, Gastrin, VIP, TSH und Cortisol, die Hemmung der Magensäureproduktion und exokrinen Pankreasenzymen, die Minderung der Magen-Darm-Durchblutung und deren Peristaltik-Hemmung zu nennen (Prasad et al., 2007).

Die Wirkung der SST tritt durch dessen Bindung an SST-Rezeptoren (SSTR) auf der Zelloberfläche ein. Die SSTR gehören zu membranständigen G-Protein gekoppelten Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen. Die SSTR finden sich im Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Neuroendokrinem und Lymphatischem Gewebe. Es gibt fünf verschiedene SSTR-Typen (Reubi et al., 1997; Papotti et al., 2002; Taniyama et al., 2005). Alle SSTR-Typen bewirken eine Hemmung der Adenylatcyclase, eine Stimulation der Phospholipase C und eine erhöhte Calciummobilisation (Benali et al., 2000). Zudem führen SSTR-Typ 1, 4 und 5 zum Zellzyklusstillstand und SSTR-Typ 2 und 3 zu Apoptose (Ferjoux et al.,

2000). Alle SSTR-Typen besitzen die gleiche Affinität für beide natürlich vorkommende Somatostatinformen (Somatostatin 14 und Somatostatin 28).

Die Somatostatinanaloga (SSTA) wie Octreotid (TOC), Octreotat (TATE), Lanreotid und Vapreotid sind synthetisch hergestellte Substanzen mit ähnlicher Molekülstruktur und vergleichbarer Wirkung wie die körpereigenen SST. Die Unterscheidungsmerkmale der SSTA bestehen in der unterschiedlichen Bindungsaffinität zu SSTR. Der Vorteil der SSTA im Vergleich zu SST ist die längere HWZ von 1,5 - 2 Stunden, weshalb sie besser für die Therapie geeignet sind (Appetecchia und Baldelli, 2010; Prasad et al., 2007; Reubi et al., 2003). SSTA werden, wie oben schon erwähnt, zur medikamentösen Therapie von NET (Hemmung von Hormonausschüttung und Tumorwachstum) oder zur Komplexierung von Radionukliden verwendet.

1.5 Radionuklide

1.5.1 Lutetium-177

Lutetium ist ein chemisches Element aus der Gruppe der Lanthanoide mit der Ordnungszahl 71 und zählt zu den Metallen der Seltenen Erden. Es existieren 34 Isotope des Lutetiums. Als Radionuklid wird das Isotop ^{177}Lu , mit Liganden komplexiert, in der Nuklearmedizin zur Therapie von NET und Prostatakrebs eingesetzt. ^{177}Lu ist ein β^- - und γ -Strahler, wodurch eine Bildgebung, parallel zur Therapie, mit nur einem Radionuklid möglich ist. Die maximale Energie der β^- -Strahlen beträgt 497 keV und die mittlere β^- -Energie 149 keV. Die Energie der γ -Strahlen beträgt jeweils 113 keV und 208 keV. ^{177}Lu hat eine HWZ von beträgt 6,7 Tage, mit einer maximalen Reichweite in Gewebe von 2 mm und einer mittlere Reichweite von 0,5 mm (Poeppel et al., 2013). Wegen der kurzen Reichweite der β -Strahlen im Gewebe wird diese Radionuklid zur Therapie kleiner Metastasen und Mikrometastasen eingesetzt (Cremonesi et al., 2006, 2010). Der Vergleich zwischen ^{177}Lu -DOTA-TATE und ^{111}In -DTPA-Octreotid ergibt bei Niere, Milz und Leber ein gleiches Uptakeverhalten in den ersten 24 Stunden, aber einen drei- bis vierfach höheren Wert im Tumorgewebe (Kwekkeboom et al., 2001). Da der positive Effekt des ^{177}Lu -DOTA-Octreotat auf die Tumormasse in Studien nachgewiesen ist (Kwekkeboom et al., 2008), wird es auch in dieser Arbeit verwendet.

1.5.2 Yttrium-90

Yttrium ist ein chemisches Element aus der Gruppe der Übergangsmetalle mit der Ordnungszahl 39 und zählt zu den Seltenen Erden. Es existieren 32 Isotope des Yttriums. Als Radionuklid wird das Isotop ^{90}Y mit Liganden komplexiert zur Therapie von NET eingesetzt. ^{90}Y ist ein reiner β^- -Strahler mit einer maximalen Energie von 2,281 MeV und einer mittleren Energie von 0,94 MeV. Die HWZ von ^{90}Y beträgt 2,7 Tagen, die maximale Reichweite im Gewebe 11 mm und die mittlere Reichweite 3,6 mm (Poeppel et al., 2013). Die im Vergleich zu ^{177}Lu hohe Energie und große Reichweite wirkt sich positiv auf inhomogene Tumore aus, belastet aber das umliegende Normalgewebe stärker. Der große Nachteil von ^{90}Y ist die schwierige Dosimetrie aufgrund des fehlenden γ -Strahlenanteils. Diese kann durch Mischung mit γ -Strahlenden Radionukliden wie ^{111}In oder den Austausch gegen Positronenstrahler wie ^{86}Y behoben werden (Cremonesi et al., 2006 und 2010).

1.6 Bestimmung der Tumor-Herddosis nach dem Medical Internal Radiation Dose-Konzept

1.6.1 Grundlagen

Die Verwendung ionisierender Strahlung im Bereich der Nuklearmedizin führt zur Strahlenbelastung von Patienten und Personal. Vom Gesetzgeber wird eine Minimierung dieser Strahlenbelastung gefordert. Dazu gehört aber, dass sie quantifiziert werden kann. In dieser Arbeit wird die Strahlenbelastung des Patienten durch inkorporierte Radioaktivität mit Hilfe des MIRD-Konzeptes berechnet. Das Ziel des MIRD-Konzeptes ist es, die durch ionisierende Strahlung im menschlichen Gewebe deponierte Energie zu berechnen.

Die im MIRD-Konzept eingeschlagene Vorgehensweise ist recht generell und auf unterschiedliche Weise anwendbar. Ohne zunächst in die Details zu gehen, ist die Vorgehensweise die folgende (Siegel et al., 1999):

- der Patient bekommt ein auf seine Dosimetrie zu untersuchendes Radiopharmakon appliziert, das sich anschließend seiner Kinetik entsprechend verteilt.
- jeder Bereich des menschlichen Körpers wird sowohl als Quelle (source) radioaktiver Strahlung als auch als Ziel (target) radioaktiver Bestrahlung eingeteilt. Als Quelle bestrahlt es sich selbst und alle anderen Bereiche. Als Ziel wird es von sich selbst und allen anderen Bereichen bestrahlt.

- die Gesamtzahl der in den unterschiedlichen Körperbereichen bis zur endgültigen Eliminierung anfallenden Ereignisse muss bestimmt werden. Der Zeitabhängigkeit der Verteilung wegen ist diese Fragestellung biokinetischer Natur.
- Die so bestimmte Gesamtzahl von Ereignissen muss in „deponierte Energie“ umgerechnet werden. Die Beantwortung dieser Frage ist zählratenunabhängig (keine Sättigungseffekte) und damit von der Biokinetik unabhängig. Diese Frage wird auf physikalischem Weg gelöst.

Die erwähnten „Bereiche des Menschlichen Körpers“ werden im MIRD-Konzept immer als homogene Bereiche angenommen, das heißt die Berechnung nach dem MIRD-Konzept findet auf Organ-Ebene statt. Man geht also davon aus, dass Organe für sich genommen homogen mit Aktivität angereichert sind (Howell et al., 1999).

Es ist aber zu beachten, dass ein Organ nicht nur auf zellulärer Ebene, sondern auch funktionell recht strukturiert sein kann. Die sich daraus ergebenden unterschiedlichen Kinetiken führen innerhalb eines Organs zu heterogener Verteilung der Aktivität. Genau genommen muss auch diese Verteilung bei dosimetrischen Berechnungen berücksichtigt werden. Diese erreicht man indem die Organe in Unterorgane bis hinunter auf Voxel- oder gar auf zelluläre Ebene einteilt (Siegel et al., 1999).

Der Generalität des MIRD-Konzeptes wegen und um die Anwendbarkeit in der wissenschaftlichen Routine zu berücksichtigen, beschränkt sich dieser Arbeit auf die Einteilung des Menschen in ganze homogene Organe.

Zur Berechnung der Energiedosis nach dem MIRD-Konzept betrachtet man Volumina, die einem ganzen Organ oder einen Teil davon entsprechen. Daher wird die Energiedosis über diesen Bereich gemittelt berechnet. Dies wird als mittlere absorbierte Dosis \bar{D} bezeichnet und hat ebenfalls die Einheit Gray. Die Energiedosis lässt sich in die biokinetische und die physikalische Fragestellung einteilen. Die biokinetische Frage beinhaltet, wie viel radioaktive Zerfälle insgesamt im Laufe der Zeit im Gewebe stattfinden, also die Frage nach Uptake und Verweildauer. Diese wird in den MIRD-Pamphleten als die über die Zerfallszeit kumulierte Aktivität \tilde{A} bezeichnet und besitzt die Einheit [Bqs]. Dabei versteht man unter Verweildauer die effektive Verweildauer, die sich aus physikalischer und biologischer Verweildauer zusammensetzt. Die Verweildauer berechnet sich nach der Formel

$$\tau = \frac{t_{1/2}}{\ln 2}$$

wobei $t_{1/2}$ die Halbwertszeit ist.

Die physikalische Frage beinhaltet, wie viel Ionisationsenergie durch ionisierende Strahlung im Gewebe deponiert wird. Diese Komponente wird in den MIRD-Pamphleten als S-Wert bezeichnet und hat die Einheit „deponierte Energie pro Zerfall“, also [Gy/Bqs]. Dabei müssen die Art der Strahlung (β^- , β^+ oder γ) und deren Energien bekannt sein, also das ganze Zerfallsschema (Siegel et al., 1999).

Somit lässt sich \bar{D} aus den biokinetischen und physikalischen Komponenten nach folgender einfacher Gleichung berechnen (Siegel et al., 1999):

$$\bar{D} = \tilde{A} \cdot S \quad [\text{Gy}]$$

Zur Ermittlung von \tilde{A} wird wegen der durch den Umgang mit schwerkranken Patienten beschränkten Datenmen vereinfacht angenommen, dass ein „sehr rascher“ Uptake der Aktivität erfolgt und dass die effektive Auswaschfunktion monoexponentiell verläuft. Dabei wird die zeitliche Aktivität graphisch dargestellt und über einen monoexponentiellen Kurvenfit die effektive HWZ $t_{1/2,eff.}$ und die Anfangsaktivität A_0 bestimmt. Daraus lässt sich \tilde{A} nach folgende Gleichung berechnen (Siegel et al., 1999):

$$\tilde{A} = \frac{A_0 \cdot t_{1/2}}{\ln 2} = \frac{A_0}{\lambda} = A_0 \cdot \tau \quad [\text{Bqs}]$$

Zur Ermittlung der S-Werte sind vier Punkte zu berücksichtigen (Siegel et al., 1999):

- Teilchenart und Energie des Nuklids
- Quellregion (wo befindet sich die Aktivität?)
- Zielregion (wo wird die Energie deponiert?)
- Körpergeometrie

Diese machen die Bestimmung dieser Größe so komplex, dass sie in der klinischen und wissenschaftlichen Routine nicht zu ermitteln ist. Daher wurde es unter vereinfachten Bedingungen, von Spezialisten durch numerische Methoden (Monte-Carlo-Rechnungen) berechnet und in Tabellen festgehalten. Es sind diese tabellierten Werte, die bei dosimetrischen Berechnungen nach dem MIRD-Konzept verwendet werden (Bolch et al., 1999).

1.6.2 Anforderungen an die Aufnahmen

Um mit Hilfe des MIRD-Konzeptes die mittlere absorbierte Energiedosis \bar{D} zu berechnen, muss der kumulierte Aktivität \tilde{A} , d.h. alle im Organ im Laufe der Zeit angefallenen Ereignisse, ermittelt werden. Dafür muss wie im Abschnitt 1.6.1 erklärt, der zeitliche Verlauf bekannt sein. Zur Bestimmung des zeitlichen Verlaufs der Aktivität müssen in geeigneten zeitlichen Abständen eine Reihe von Aufnahmen durchgeführt. Die geeigneten zeitlichen Abstände sind abhängig von der effektiven HWZ der Aktivität. Pro Zerfallskomponente sollten mindestens 3 zeitlich gleich oder gut verteilte Datenpunkte aufgenommen werden. Die Aufnahmen sollten zweckmäßigerweise zeitgesteuert und immer mit der selben Aufnahmedauer durchgeführt werden (Siegel et al., 1999).

Um Quantifizierungsfehler zu vermeiden sollten die Aufnahmen in eine Matrix von 16 Bit Speichertiefe abgelegt werden. Wird eine Aufnahmematrix von 8 Bit (= 1 Byte) Speichertiefe verwendet, dann hat jedes Pixel eine Zählkapazität von 0 - 255. Werden in einem Pixel mehr als 255 Ereignisse registriert, dann verhalten sich die verschiedenen Aufnahmesysteme, auch abhängig von den jeweiligen Einstellparametern, unterschiedlich. Unter Verwendung der ersten Möglichkeit (nennen wir sie „saturate and stop“), wird die Aufnahme auch vor Ablauf der eingestellten Zeit gestoppt, wenn ein Pixel der Aufnahmematrix den Wert 255 überschreiten müsste. Wird dieser Umstand rechtzeitig bemerkt bzw. kann er noch berücksichtigt werden, dann ist er schnell repariert, indem die tatsächliche Aufnahmedauer direkt nach erfolgter Aufnahme protokolliert wird. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Aufnahme fortgesetzt wird, obwohl ein Pixel mehr als 255 Ereignisse registrieren müsste („saturate and continue“). In diesem Fall gibt es wiederum zwei Möglichkeiten: im ersten Fall springt der Wert des Pixels, das hochgesetzt werden sollte, statt von 255 auf 256 von 255 auf 0, wird also wieder zurückgesetzt und fängt wieder von vorn an. Bemerkbar macht sich dieser Fehler im artefaktigen Aussehen eines Organs. Wenn überhaupt, dann ist dieser Fehler nur unter sehr glücklichen Umständen und das nur von Spezialisten zu reparieren. Im zweiten Fall von „saturate and continue“ gibt es die Möglichkeit, dass bei Überschreiten der Zahl 255 die Aufnahme zwar weiterläuft, der Maximalwert von 255 der jeweiligen Pixel aber beibehalten wird. Alle Ereignisse, die in diesen Pixeln weiterhin registriert werden müssten, werden schlichtweg ignoriert. Dieser Fehler ist nachträglich durch nichts zu reparieren. Verwendet wird diese Methode, um das artefaktige Aussehen von Aufnahmen zu beschönigen. Die Aufnahmen werden dadurch zwar schöner, fatalerweise hat es aber den Effekt, dass dieser Fehler einem bei nicht eingehender Analyse der Bilder entgeht. Die Ergebnisse sind völlig falsch, obwohl die Aufnahmen gut aussehen.

Wählt man statt der 8 Bit 16 Bit als Speichertiefe, dann treten die genannten Probleme erst sehr viel später, nämlich ab 65535 pro Pixel registrierten Ereignissen auf und spielt in der klinischen Routine keine Rolle (Reichmann, 2015).

1.6.3 Ermittlung des geometrischen Mittels

Das geometrische Mittel der Transversalebene welche verkürzt als „geometrisches Mittel“ bezeichnet wird, ist von entscheidender Bedeutung zur Berechnung der Metastasen- sowie der Organaktivität, da Ereignisse eines oberflächennah gelegenen Organs durch die Absorption anders ausfallen als bei Organen, die tiefer im Körper des Patienten gelegen sind. Bei einer Variation der unbekannten Organtiefe von mehreren 10 cm ergeben sich dadurch Fehler von über einer Größenordnung (Faktor 10). Bei unbekannter Organtiefe müsste die Tiefe entweder abgeschätzt oder durch laterale Aufnahmen gemessen werden. Ohne umständliche laterale Aufnahme kommt man aus, wenn die ROI-Auswertungen der GK-Aufnahmen sowohl ventral als auch dorsal erfolgen. Nach Abschätzung oder Messung der Tiefe könnte eine Absorptionskorrektur stattfinden (Siegel et al., 1999).

Nehmen wir an, ein Organ liegt von frontal betrachtet 10 cm tief eingebettet in einer Körperdicke von 40 cm. Zirka $1/5$ der Aktivität wird von ventral und nur ca. $1/100$ von dorsal gesehen. Wird aus diesen beiden Werten der arithmetische Mittelwert berechnet, dann erhält man als Bruchteil für die beobachtete Strahlung ca. $1/10$. Wenn man nun zur Korrektur der Absorption annimmt, dass die Aktivität in der Mitte des Patienten, also in 20 cm Tiefe gelegen hat, dann erhält man einen korrigierten Wert, der um den Faktor 2,5 zu hoch liegt. Der Grund für diese Unstimmigkeit liegt darin, dass Absorption von Strahlung im Gewebe nicht linear, sondern (ähnlich dem zeitlichen Zerfall) exponentiell erfolgt.

Bei szintigrafischen Aufnahmen (auch Ganzkörperaufnahmen) handelt es sich um Projektionen des 3-dimensionalen Patienten in die 2-dimensionale Aufnahme. Im Fall von Ganzkörperaufnahmen liegen die Projektionen als ventrale und dorsale Aufnahmen vor. Ventrale und dorsale Projektionen unterscheiden sich dadurch, dass die Tiefe der Aktivität beliebig (und unbekannt) ist.

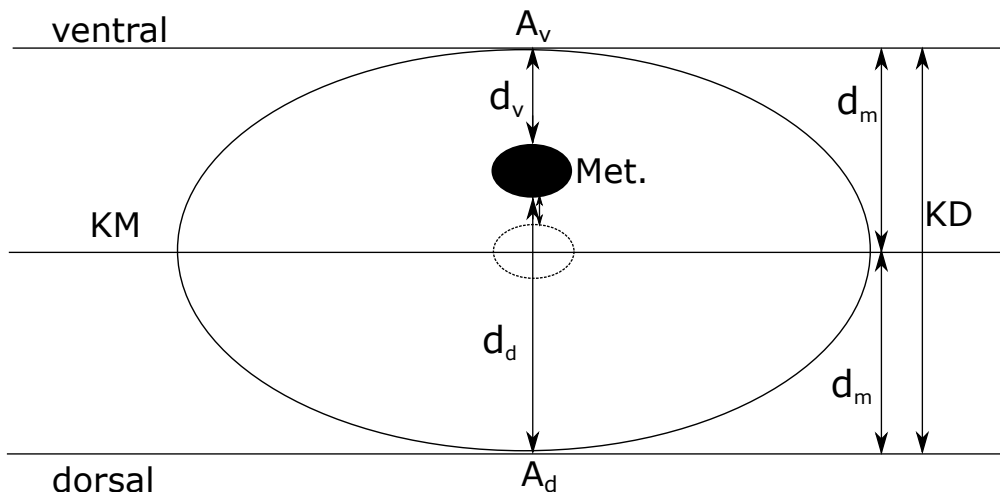


Abb. 2: Schematische Darstellung zur Aktivitätsberechnung und Ermittlung des geometrischen Mittels. Die Aktivität einer Metastase $A_{\text{Met.}}$ bzw. einer Organ A_{Organ} kann aus der ventralen und dorsalen Aktivität nach $A_{\text{Met.}} = d \sqrt{A_v \cdot A_d}$ ermittelt werden. Dies wird zusammenfassend als geometrisches Mittel bezeichnet. (A_v : ventrale Aktivitäten, A_d dorsale Aktivität, d_v : Absorptionsstrecke ventral, d_d : Absorptionsstrecke dorsal, d_m : mittlere Absorptionsstrecke, KD: Körperdicke (gesamte Absorptionsstrecke), KM: Körper Mitte, Met.: Metastase)

Im Fall von Abbildung 2 ist die gemessene Aktivität ventral A_v größer als die Aktivität dorsal A_d , da die ventrale Absorptionsstrecke d_v kleiner ist als dorsale Absorptionsstrecke d_d . Aus diesem Grund wird rechnerisch die Metastase in das Zentrum „geschoben“, so dass die neue ventrale und dorsale Absorptionsstrecke d_m jeweils identisch ist. Das „Schieben“ der Aktivität erfolgt über die Berechnung der von außen gemessenen Aktivität mit Hilfe des geometrischen Mittelwerts (Siegel et al., 1999):

$$A_{\text{gemessen}} = d \sqrt{A_v \cdot A_d}$$

Durch die Anwendung dieser Berechnung reduziert sich die Absorptionstiefe d_m auf die halbe Körperdicke (KD).

Für die Berechnung der absorptionskorrigierten Organaktivität gilt:

$$A_{\text{Organ}} = A_{\text{gemessen}} \cdot e^{-\mu \cdot d_m}$$

wobei μ der Absorptionskoeffizient ist. Die Größe des Absorptionskoeffizienten ist abhängig von γ -Energie und Dichte des Absorptionsmediums, in diesem Fall den Gewebe. In guter Näherung kann für das Gewebe angenommen werden, dass es die Dichte von Wasser hat. Für den Absorptionskoeffizienten μ ergibt sich dann bei einer Energie von 200 keV ein μ -Wert von $0,136 \text{ cm}^{-1}$. Dieser Wert kann für die gesamte Studie konstant gehalten

werden.

In die Absorptionskorrektur ging als zweiter Parameter die Absorptionstiefe, die hier d_m genannt wurde, ein. Im Fall des Abdomens kann man d_m den Wert den halben Körperdicke geben. Für den Hals, oder entsprechend andere Absorptionstiefen müssen natürlich immer die jeweiligen Dicken gemessen und in den Absorptionsrechnungen berücksichtigt werden.

2. Fragestellung

Die Verwendung von ionisierender Strahlung im Bereich der Nuklearmedizin führt zur Strahlenbelastung von Patienten und Personal. Vom Gesetzgeber wird eine Minimierung dieser Strahlenbelastung gefordert. Um dies umzusetzen muss die Strahlenbelastung quantifiziert werden. In dieser Arbeit wird mit Hilfe des MIRD-Konzeptes die Strahlenbelastung der Patienten durch inkorporierte Radioaktivität berechnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse, bei zwei möglichst zeitnah aufeinander folgenden Therapiezyklen, Herddosis und Herddosis pro injizierter Aktivität von Lebermetastasen, sowie Milz und Niere bestimmt. Unter der Annahme, dass das gesunde Lebergewebe überwiegend über die Pfortader und die Lebermetastasen über die Leberarterie versorgt werden, sollen die errechneten Herddosen hinsichtlich der Applikationsart des Radionuklids (^{177}Lu -DOTA-Octreotat) in dem jeweiligen Therapiezyklus (intraarteriell versus intravenös) miteinander verglichen werden.

Weiterhin soll die effektive Halbwertszeit und mittlere Lebensdauer des Radionuklids in der Lebermetastasen, Milz und Niere bei den jeweiligen Therapiezyklen auf Unterschiede untersucht werden.

Auch soll die Herddosis pro injizierter Aktivität jeder Leberläsion ins Verhältnis zur der Herddosis pro injizierter Aktivität der Milz (TSR) bzw. der Niere (TKR) gesetzt werden, um dadurch die Belastung dieser beiden Organe in beiden Therapieformen miteinander vergleichen zu können.

Des Weiteren soll durch die Verhältnisrechnung der $\text{TSR}_{i.a.}$ zu $\text{TSR}_{i.v.}$ bzw. $\text{TKR}_{i.a.}$ zu $\text{TKR}_{i.v.}$ der erreichte Benefit durch die i.a.-Therapie ermittelt werden.

Zudem soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob die Reihenfolge der jeweiligen Applikationsart, also i.a.-Therapie vor oder nach der i.v.-Therapie, unterschiedliche Ergebnisse im Bezug auf die obengenannten Punkte liefert.

3. Methode

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden 11 Patienten untersucht, von denen 10 (91 %) männlich und 1 (9 %) weiblich waren. 5 (46 %) der Patienten wiesen ein GE-NET, 3 (27 %) der Patienten ein P-NET, 2 (18 %) der Patienten ein NET unbekannten Ursprungs und ein (9 %) Patient ein Bronchuskarzinoid auf. Das Einschlusskriterium war, dass an jedem Patienten zwei aufeinander folgende Therapiezyklen, je einen intraarteriellen (i.a.) und einen intravenösen (i.v.) durchgeführt wurden. Aufgrund der relativ geringen Patientenanzahl musste darauf verzichtet werden zu beachten, ob eine PRRT schon zuvor angewandt wurde. Das Alter der Patienten am Tag des ersten in der Studie betrachteten Therapiezyklus lag zwischen 39 und 76 Jahren. Dies entspricht einem mittleren Alter von 61 Jahren. Die in die Studie eingegangenen Therapiezyklen fanden zwischen April 2012 bis Oktober 2013 statt (siehe Tabelle 1). Bei allen Patienten wurden die metastasierten GEP-NET diagnostiziert und mittels ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotat therapiert. Alle Patienten haben ihr Einverständnis zur Diagnostik und Therapie schriftlich niederlegt.

Tab. 1: Übersicht über die Geschlecht- und Altersverteilung der Patienten, der Tumortyp, sowie der Zeitdifferenz zwischen der i.a.- und i.v.- Injektion (GE-NET: Gastroenterale NET, P-NET: Pankreatische NET, CUP: NET unbekannten Primarius, BK: Bronchuskarzinoid)

Patienten-Nr.	Geschlecht	Alter	Tumortyp	$\Delta t_{i.a.-i.v.}$ [d]
1	m	62	GE-NET	97
2	m	62	GE-NET	- 83
3	m	55	P-NET	461
4	m	74	P-NET	90
5	m	61	NET (CUP)	160
6	w	39	GE-NET	- 44
7	m	46	BK	83
8	m	60	P-NET	76
9	m	68	NET (CUP)	98
10	m	65	GE-NET	90
11	m	76	GE-NET	55

3.2 Studienaufbau

Bei dieser Studie wurden retrospektiv zwei hintereinander folgende Therapiezyklen mit jeweils i.a.- und i.v.-Injektion pro Patient untersucht.

Bei den i.a.-Therapie erfolgte die Injektion in der Leberarterie über einen Zugang in der Leiste. Bei der i.v.-Therapie erfolgte die Injektion in eine Armvene.

Von jedem Patienten wurden 3 Ganzkörperaufnahmen und eine SPECT-Aufnahme gemacht. Die Ganzkörperaufnahmen wurden am 1., 2. und 4. Tag post injectionem (p.i.) gefertigt, die SPECT-Aufnahme bis auf eine Ausnahme (Patient Nummer 11) am 4. Tag p.i.. Die Aufnahmen wurden mit einer Gammakamera (SYMBIA, Siemens Medical Solution, Erlangen) gemacht. Sie war mit einem „medium energy general purpose“ (MEGP) Kollimator ausgerüstet. Für die GK-Aufnahmen wurde der GK-Modus und für die SPECT-Aufnahmen die SPECT-Modus eingestellt. Die GK-Aufnahmen wurden in eine $256 \times 1024 \times 16$ Matrix abgelegt. Die Aufnahmedauer betrug 15 Minuten gefertigt. Für die SPECT-Aufnahmen wurden Projektionen in 6-Grad-Schritten aufgenommen. Die Aufnahmematrizen hatten

eine Größe von 64×64 Bildelementen bei einer Speichertiefe von 8 Bit. Als Rekonstruktionsfilter wurde der Butterworth-Filter verwendet. Die Cutoff-Frequenz betrug 0,35 der Nyquist-Frequenz, die Ordnung war 15. Die resultierenden Schichtdicken der Tomogramme waren 5 mm. Die Energiefenster wurden entsprechend der mittlere γ -Energie des ^{177}Lu eingestellt.

Die mittlere Aktivität bei der Therapiezyklen mit i.a.-Injektion betrug $5,9 \pm 0,8$ GBq und bei i.v.-Injektion $6,9 \pm 1,1$ GBq. Dabei betrug die maximal injizierte Aktivität i.a. 7,5 GBq und i.v. 8,1 GBq und die minimal injizierte Aktivität in beiden Fällen 4,5 GBq (siehe Tabelle 2). Wie schon in Abschnitt 1.4 erwähnt, wurde zur Nephroprotektion Lysin/Arginin-Lösung koinfundiert.

Tab. 2: Injizierte ^{177}Lu -DOTA-Octreotat-Aktivität der jeweiligen Therapiezyklus ($A_{i.a.}$: intaariell injizierte Aktivität, $A_{i.v.}$: intravenös injizierte Aktivität).

Patienten-Nr.	$A_{i.a.}$ in [GBq]	$A_{i.v.}$ in [GBq]
1	5,8	7,2
2	7,5	7,5
3	5,6	8,0
4	4,5	4,5
5	6,7	7,3
6	5,3	6,4
7	5,8	7,3
8	6,6	7,6
9	5,7	8,1
10	5,7	6,3
11	5,5	6,1

Für die Studie wurden nur Lebermetastasen untersucht, die in allen GK- und SPECT-Aufnahmen vorhanden und eindeutig zu identifizieren waren. Zusätzlich wurden noch Milz und Niere untersucht, um deren Strahlenbelastung zu bestimmen. Bei der Auswahl der Leberläsionen wurde darauf geachtet, dass sie gut abgrenzbar und nicht überlagert waren. Die Überlagerung konnte durch Beobachtung der dorsalen und ventralen GK-Aufnahme und durch Hinzunahme der SPECT-Aufnahme ausgeschlossen werden. Tabelle 3 gibt die Anzahl der untersuchten Tumoreläsionen pro Patient und die Reihenfolge der Therapien

wieder.

Tab. 3: Anzahl der Metastasen und Reihenfolge der Therapien je Patient. Außer bei Patient Nummer 2 und 6 fand die i.a. Therapie immer nach der i.v.-Therapie statt.

Patienten-Nr.	Anzahl der Lebermetastasen	Therapiereihenfolge
1	1	i.v. - i.a.
2	6	i.a. - i.v.
3	6	i.v. - i.a.
4	4	i.v. - i.a.
5	5	i.v. - i.a.
6	4	i.a. - i.v.
7	2	i.v. - i.a.
8	1	i.v. - i.a.
9	3	i.v. - i.a.
10	9	i.v. - i.a.
11	8	i.v. - i.a.

3.3 Datenerfassung

Zur Datenerfassung diente das Softwareprogramm OsiriX (Pixmeo SARL, Schweiz) und dessen Werkzeugliste ROI (region of interest). Die Daten (Anzahl der Ereignisse (Counts), Fläche, Volumen) wurden für die Lebermetastasen sowie für Niere und Milz erhoben. Bei Definition der einzelnen ROIs wurde auf eine überlappungsfreie Eingrenzung geachtet.

Bei den planaren GK-Aufnahmen wurden jeweils die dorsalen und ventralen Projektionen ausgewertet. An den ventralen Projektion von GK 1 wurden ROIs an gut abgrenzbaren Lebermetastasen (M), Niere (Kd), Milz (Sp) und dem gesamten Bildbereich (Wb) eingezeichnet. Die Wb-ROI war eine Rechteckige ROI (Rectangle-ROI) über den gesamten Bildbereich. Die M-ROIs wurden durch kreisförmige oder ovale ROIs (Oval-ROI) markiert, wobei versucht wurde die Größe so gut wie möglich anzupassen. Die Kd- und Sp-ROI wurden durch irreguläre ROI (Closed Polygon-ROI) gezeichnet, das heißt durch Markierung der charakteristischen Punkte hat der Programm den ungefähren Querschnitt des Organs

skizziert. Alle gezeichneten ROIs wurden dupliziert und durch Spiegelung an die Korrespondierende Stelle der dorsalen Projektion übertragen. Dadurch sind die ROI-Größen der dorsalen und ventralen Projektionen identisch. Das Programm gab zu jeder ROI die ventralen und dorsalen Counts (Anzahl der registrierte Ereignisse durch den Gammakamera) und die Flächen (entspricht die ROI-Größe) aus. Wegen der Aktivitätsanreicherung im Normalgewebe wurde zur Korrektur eine Hintergrund-ROI (Bg-ROI) definiert. Diese wurde in unmittelbare Nähe der M-ROI eingezeichnet, wobei auf nicht vorhandene pathologische Aktivitätsanreicherung geachtet wurde. Die Datenerfassung aus GK 2 und GK 3 erfolgte nach gleichem Prinzip. Die ROIs wurden dabei aus GK 1 übernommen, weil man davon ausging, dass eine Veränderung der Tumormasse innerhalb der kurzen Zeitspanne nicht stattfanden.

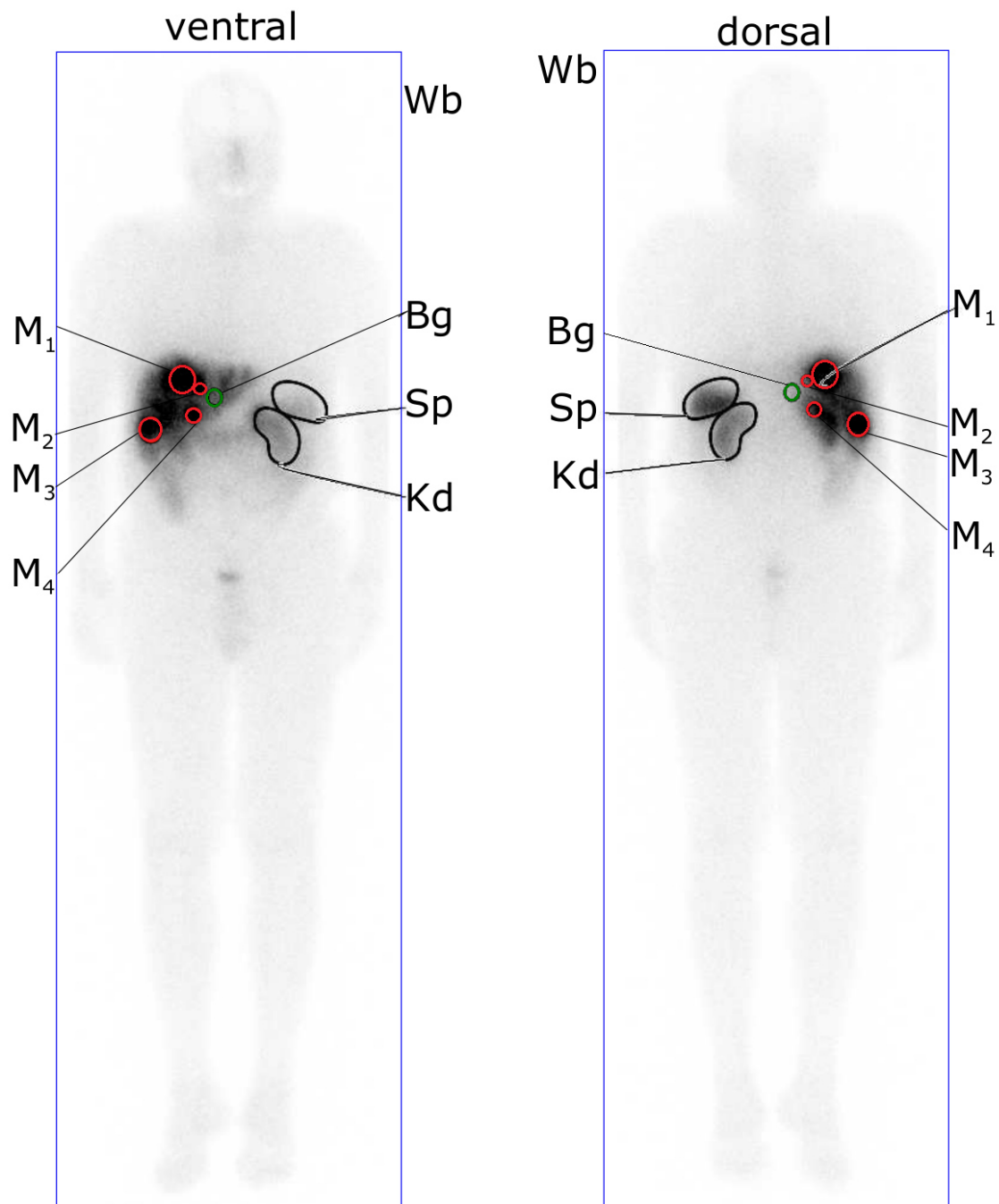


Abb. 3: Ganzkörper-Aufnahme mit eingezeichneten ROIs über ventraler und dorsaler Projektion. (M_{1-4} : Lebermetastasen (rot), Bg: Hintergrund (grüne), Kd: Niere (schwarz), Sp: Milz (schwarz), Wb: Ganzkörper (blau)).

Zur Datenerfassung aus den SPECT-Aufnahmen diente die CT-Bildgebung zur genauen ROI-Definition. Die ROIs wurden in überlagerten CT-SPECT-Aufnahmen möglichst genau eingezeichnet (siehe Abbildung 4 linke Seite) und dann auf die SPECT-Aufnahmen (siehe Abbildung 4 rechte Seite) übertragen um die Counts zu bestimmen. Die M-ROIs wurden ebenfalls durch kreisförmige oder ovale ROIs und die Kd- und Sp-ROI durch irreguläre

ROI Schicht für Schicht eingezeichnet. Das Programm berechnete aus den schichtweise eingezeichneten ROIs eine VOI (volume of interest) und gab Counts und Volumina aus. Zusätzlich wurde bei den SPECT-Aufnahmen Nierendicke und Körpertiefe an den Stellen der jeweiligen Leberläsionen sowie Nieren und Milz mittels Längenmessung-ROI (Length-ROI) ermittelt.

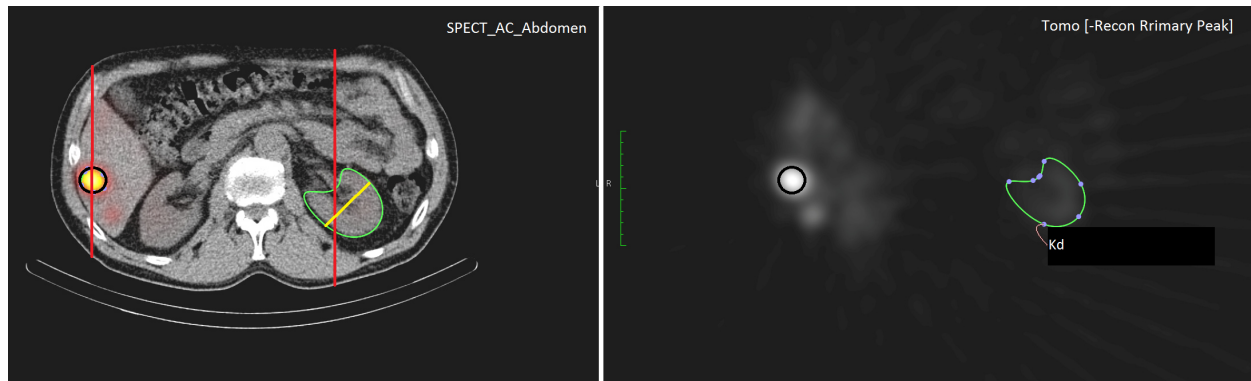


Abb. 4: SPECT-Aufnahme mit eingezeichneten ROIs. Schwarz umrandet ist eine Lebermetastasen und grün die Niere. Die roten Linien messen jeweils die Körpertiefe an den entsprechenden Position und die gelbe Linie misst die Nierendicke.

3.4 Datenberechnung

Die erfassten Daten der ROIs wurden zur Ermittlung der Metastasen- sowie Organaktivität genutzt. Die Berechnungen erfolgten nach MIRD-Konzept mit Hilfe des in Entwicklung befindlichen Programmes IMCAd.

Aus den erfassten Counts und Flächen der ventralen und dorsalen Projektion der GK-Aufnahmen wurde unter Hinzunahme der SPECT-Daten (siehe Abschnitt 3.3) das geometrische Mittel (siehe Abschnitt 1.6.3) und das Volumen berechnet. Für die Volumenberechnung aus den GK-Aufnahmen ging man davon aus, dass eine solitary Metastase von Zentrum aus in allen Richtungen gleichmäßig wächst. Daher wurde die ROI-Fläche in ein Kugelvolumen umgerechnet. Im Anschluss wurden von den berechneten Aktivitäten die Hintergrundaktivität abgezogen. Dadurch erhielt man absorptions- und hintergrundkorrigierte Aktivitäten. Diese Aktivitäten wurden in einem zweidimensionalen Koordinatensystem gegen die Zeit aufgetragen. Die effektive Halbwertszeit $t_{1/2,eff}$ wurde aus diesen Datenpunkten mit Hilfe eines monoexponentiellen Kurvenfits errechnet. Aus der effektiven HWZ wurde, wie im Abschnitt 1.1.2.3 beschrieben, die effektive Lebensdauer τ_{eff} (Residenzzeit), die Zerfallskonstante λ_{eff} und mit Hinzunahme der physikalischen HWZ von

^{177}Lu (6,73 Tage) die biologische HWZ bestimmt. Die Berechnung der mittleren Energiedosis \bar{D} (Herddosis) erfolgte nach im Abschnitt 1.6.1 beschriebene Gleichung, wobei die Anfangsaktivität die injizierte Aktivität war.

3.5 Datenanalyse

Zur Berechnung der Uptakes wurde zunächst die Herddosis pro injizierter Aktivität (H.p.A.) sowohl für jede Lebermetastase als auch für Niere und Milz berechnet:

$$\text{H.p.A.} = \frac{\text{Herddosis}}{\text{Injizierte Aktivität}} = \frac{\bar{D}}{A_0} \quad \left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}} \right]$$

Aus den berechneten Uptakes wurden der Mittelwert und Standardabweichung über die Tumorerläsionen des jeweiligen Patienten ermittelt. Zur weiteren statistischen Auswertung wurde der gepaarte t-Test mit einem Standard Signifikanzniveau von 0,05 und eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dadurch wurde die Korrelation zwischen beiden Therapien bestimmt. Allgemein zeigt der t-Test, ob sich zwei Mittelwerte voneinander unterscheiden. Dadurch kann der Unterschied der zweier Gruppen in einem untersuchten Merkmal (hier Anreicherung der Aktivität in der Lebermetastasen bzw. Milz oder Niere) festgestellt werden.

Die ermittelten H.p.A.s wurden für die Berechnung der Tumor-zu-Milz- (TSR: tumor to spleen ratio) und der Tumor-zu-Niere-Verhältnisse (TKR: tumor to kidney ratio) jeder einzelnen Lebermetastase verwendet:

$$\text{TSR} = \frac{\text{H.p.A.}_{\text{Metastase}}}{\text{H.p.A.}_{\text{Milz}}} \quad \text{TKR} = \frac{\text{H.p.A.}_{\text{Metastase}}}{\text{H.p.A.}_{\text{Niere}}}$$

Das TSR bzw. TKR gibt an, wie die Energiedosis in der Leberläsionen im Vergleich zu Energiedosis in Milz bzw. Niere ist.

Des Weiteren wurden aus den einzelnen TSR- bzw. TKR-Werten Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum, Minimum, erstes Quantil (25 % der Werte kleiner als dieser Wert) und drittes Quantil (75 % der Werte kleiner als dieser Wert) jeweils für die i.a.- und i.v.-Injektion berechnet. Aus diesen Werten wurde jeweils ein Boxplot pro Therapieform erstellt. Dies ermöglichte die Darstellung von Lage und Streuung der Datenpunkte und dadurch den direkten Verteilungsüberblick und Verteilungsvergleich.

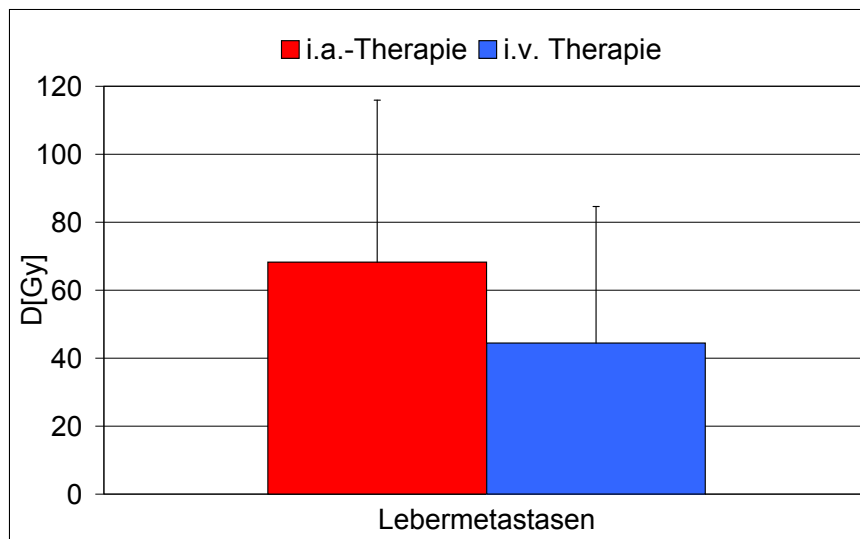
Die Korrelation zwischen die i.a.- und i.v.-TSR bzw -TKR wurde durch den gepaarten t-Test durchgeführt.

Um schließlich den Benefit durch die i.a.-Therapie zu ermitteln wurde das Verhältnis der $TSR_{i.a.}$ zu $TSR_{i.v.}$ bzw. $TKR_{i.a.}$ zu $TKR_{i.v.}$ berechnet. Dies wurde sowohl für die einzelnen Metastasen, als auch den Mittelwert der Metastasen pro Pat. berechnet.

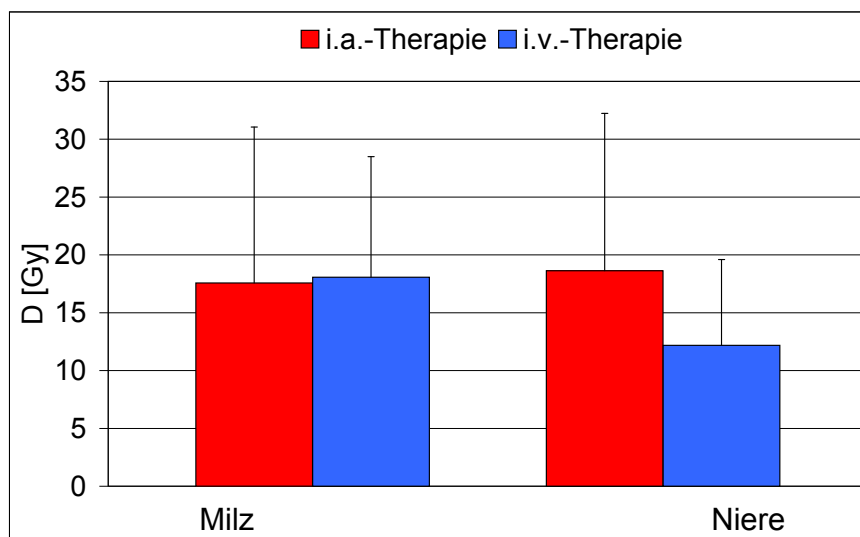
4. Ergebnisse

4.1 Herddosis und Herddosis pro injizierte Aktivität

In dieser Studie wurden Insgesamt 49 Lebermetastasen von 11 Patienten ausgewertet. Mittelwert und Standardabweichung der ermittelten Herddosis über alle Leberläsionen und über alle Patienten in der i.a.- und i.v.-Therapie sowie die der Niere und Milz ist in Abbildungen 5 grafisch dargestellt.



(a)

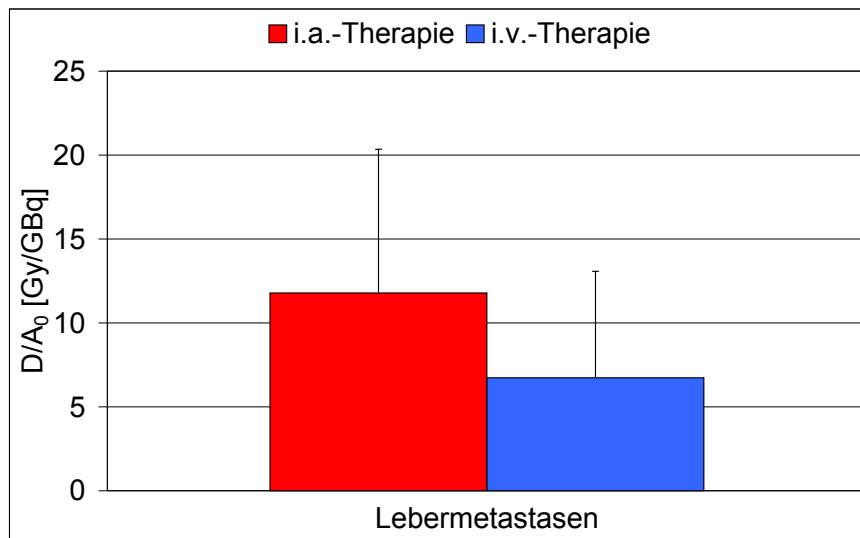


(b)

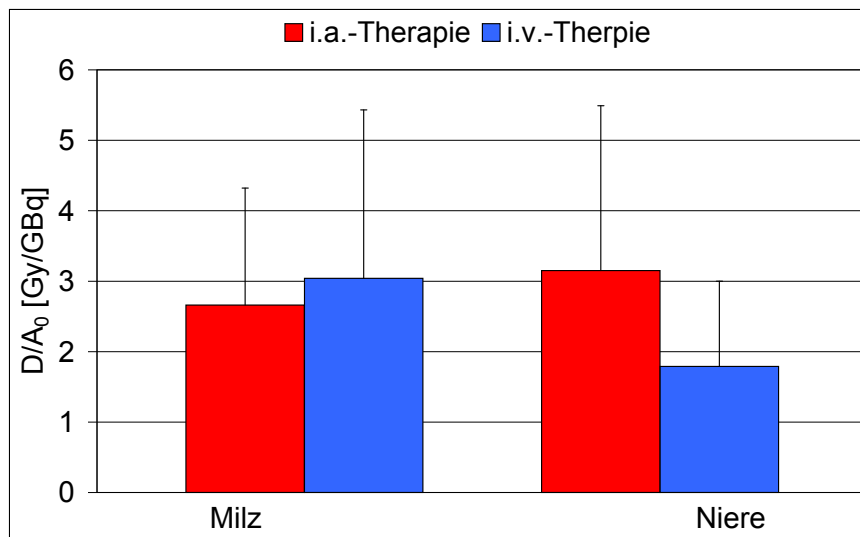
Abb. 5: Berechnete Herddosis der Lebermetastasen (n = 49) (a), sowie Milz (n = 11) und Niere (n = 11) (b) bei den jeweiligen Therapiezyklen. Die Säulen stellen die Mittelwerte und die Fehlerbalken die Standardabweichungen dar.

Man sieht jeweils bei den Lebermetastasen einen signifikanten Unterschied in der i.a.-Therapie verglichen mit der i.v.-Therapie. Bei der Milz und Niere unterscheiden sich die Werte beider Therapien nicht signifikant.

Abbildung 6 stellt die errechnete Herddosis pro applizierter Aktivität über alle Leberläsionen aller Patienten in der i.a.- und i.v.-Therapie sowie die von Niere und Milz grafisch dar.



(a)



(b)

Abb. 6: Berechnete Herddosis pro injizierter Aktivität der Lebermetastasen (n = 49) (a), sowie Milz (n = 11) und Niere (n = 11) (b) in dem jeweiligen Therapiezyklus. Die Säulen stellen die Mittelwerte und die Fehlerbalken die Standardabweichungen dar.

Die Herddosis pro injizierter Aktivität bei der Leberläsionen unterscheidet sich signifikant. Bei der Milz und der Niere gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Zur Ermittlung der Signifikanz der Unterschiede zwischen beide Therapieformen wurde der gepaarte t-Test durchgeführt. Die resultierenden p-Werte sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tab. 4: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten Herddosis, sowie der Herddosis pro injizierte Aktivität aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus. (LM: Lebermetastasen)

	\bar{D} in [Gy]			$\frac{\bar{D}}{A_0}$ in $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right]$		
	i.a.	i.v.	p	i.a.	i.v.	p
LM	68,2 ± 47,7	44,4 ± 40,2	1,6 · 10 ⁻⁵	11,8 ± 8,6	6,7 ± 6,3	<0,00001
Milz	17,6 ± 13,5	18,1 ± 10,4	0,955	2,7 ± 1,6	3,0 ± 2,4	0,531
Niere	18,6 ± 13,6	12,2 ± 7,4	0,142	3,2 ± 2,3	1,8 ± 1,2	0,085

Der p-Wert für die Lebermetastasen, sowohl bei der Herddosis als auch bei der Herddosis pro injizierte Aktivität, ist kleiner als 0,05 (Standard Signifikanzniveau). Daraus kann man schlussfolgern, dass sich die i.a.- und i.v.-Therapien der Leberläsionen signifikant voneinander unterscheiden. Aus dem Vergleich der Mittelwerte wird deutlich, dass durch die i.a.-Injektion eine höherer Herddosis bzw. Herddosis pro injizierter Aktivität erzielt wird.

Bei Milz und Niere sind die ermittelten p-Werte größer als 0,05, es liegt also keine signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen vor.

4.2 Effektive Halbwertszeit

Die effektive Halbwertszeit wurde für alle Lebermetastasen, sowie für Niere und Milz für jeden Therapiezyklus ermittelt. Die errechneten Werte sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der ermittelten effektiven Halbwertszeiten aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

	$t_{1/2,eff.}$ in [h] i.a.	$t_{1/2,eff.}$ in [h] i.v.	p
Lebermetastasen	75,1 ± 42,9	72,1 ± 54,1	0,769
Milz	89,4 ± 72,0	96,3 ± 68,2	0,892
Niere	62,8 ± 60,7	87,4 ± 61,9	0,232

Aus den p-Werten der Tabelle wird ersichtlich, dass sich die beiden Therapien hinsichtlich ihrer effektiven Halbwertszeit nicht signifikant unterscheiden.

4.3 Mittlere Lebensdauer

Die mittlere Verweildauer der Aktivität in den jeweiligen Lebermetastasen bzw. Organen, auch als Residenzzeit bezeichnet, wurde für alle Leberläsionen, sowie für Niere und Milz in jeder Therapiezyklus ermittelt. Die errechneten Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der ermittelten mittleren Lebensdauer in der jeweiligen Therapiezyklus

	$\tau_{eff.}$ in [h] i.a.	$\tau_{eff.}$ in [h] i.v.	p
Lebermetastasen	108,3 ± 61,9	104,0 ± 78,1	0,769
Milz	128,9 ± 103,9	138,9 ± 98,4	0,892
Niere	90,6 ± 87,6	126,1 ± 89,4	0,232

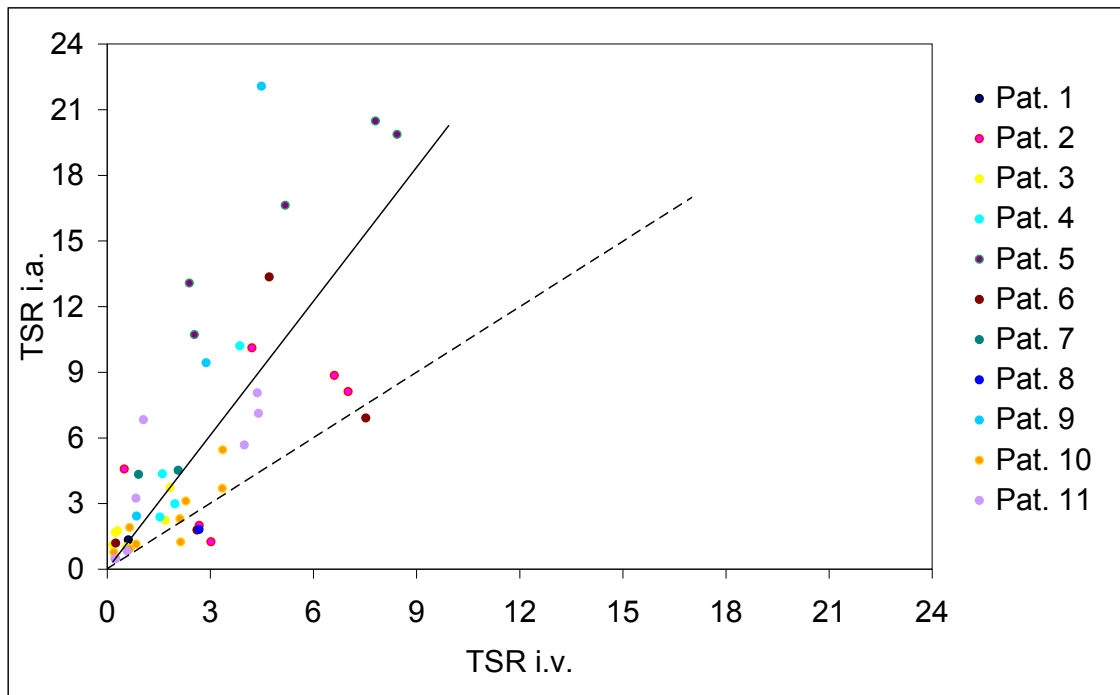
Da $\tau_{eff.}$ und $t_{1/2,eff.}$ über die Gleichung

$$\tau = \frac{t_{1/2,eff.}}{\ln 2}$$

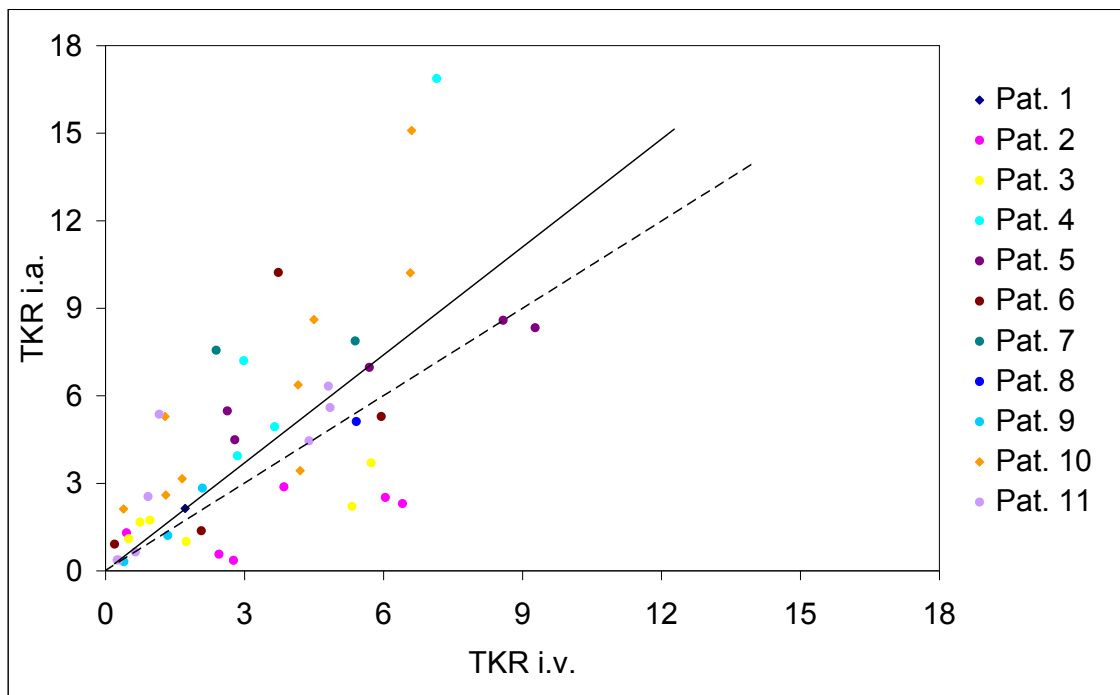
miteinander verbunden sind, ist die Aussage für $\tau_{eff.}$ identisch mit der Aussage für $t_{1/2,eff.}$. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur sind hier trotzdem beide aufgeführt.

4.4 Tumor zu Milz Ratio und Tumor zu Niere Ratio

Die TSR und TKR wurden, wie im Abschnitt 3.5 erläutert, für jeder Lebermetastasen bei jeder Pat. ausgerechnet. In Abbildung 7 sind die jeweils errechneten Werte für die i.a.-und i.v.-Therapie gegen einander aufgetragen und die zugehörige Korrelationsgerade eingezeichnet.



(a)



(b)

Abb. 7: Die pro Lebermetastase ($n = 49$) berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Wert (b) jedes Patienten. Die Korrelation zwischen $\text{TSR}_{i.v.}$ und $\text{TSR}_{i.a.}$ (a) bzw. $\text{TKR}_{i.v.}$ und $\text{TKR}_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar.

Den Diagrammen 7 (a) und (b) ist zu entnehmen, dass eine deutliche Korrelation der TSR- bzw. TKR-Werte nach jeweils i.v. und i.a. Applikation vorliegt. Der Vergleich i.v.-TSR mit i.a.-TSR ergibt eine Korrelation von $r_{TSR}^2 = 0,56$, wobei im Fall der Milz die Herddosen nach i.a. Applikation deutlich höher liegen als nach i.v.. Die Steigung m der eingezeichneten Geraden beträgt $m_{TSR} = 2,04$

Im Fall der Niere erhalten wir für den Vergleich i.v.-TKR mit i.a. TKR eine deutlich geringere Korrelation von $r_{TKR}^2 = 0,43$. Die Herddosen nach i.a. Applikation sind zwar immer noch höher als nach i.v., die Steigung der gefitteten Geraden ist aber mit $m_{TKR} = 1,23$ deutlich geringer.

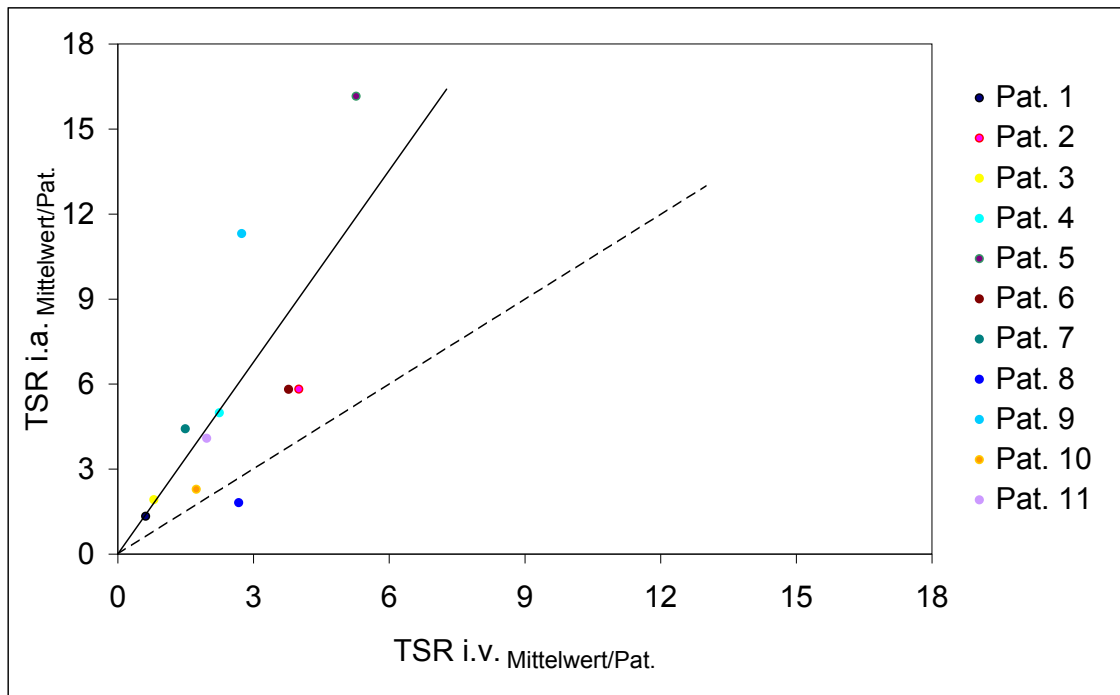
Zusätzlich wurden Mittelwert und Standardabweichung dieser Werte berechnet. Um die Signifikanz der Unterschiede zu ermitteln wurde die gepaarte t-Test durchgeführt. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab. 7: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten TSR- bzw. TKR-Werte aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

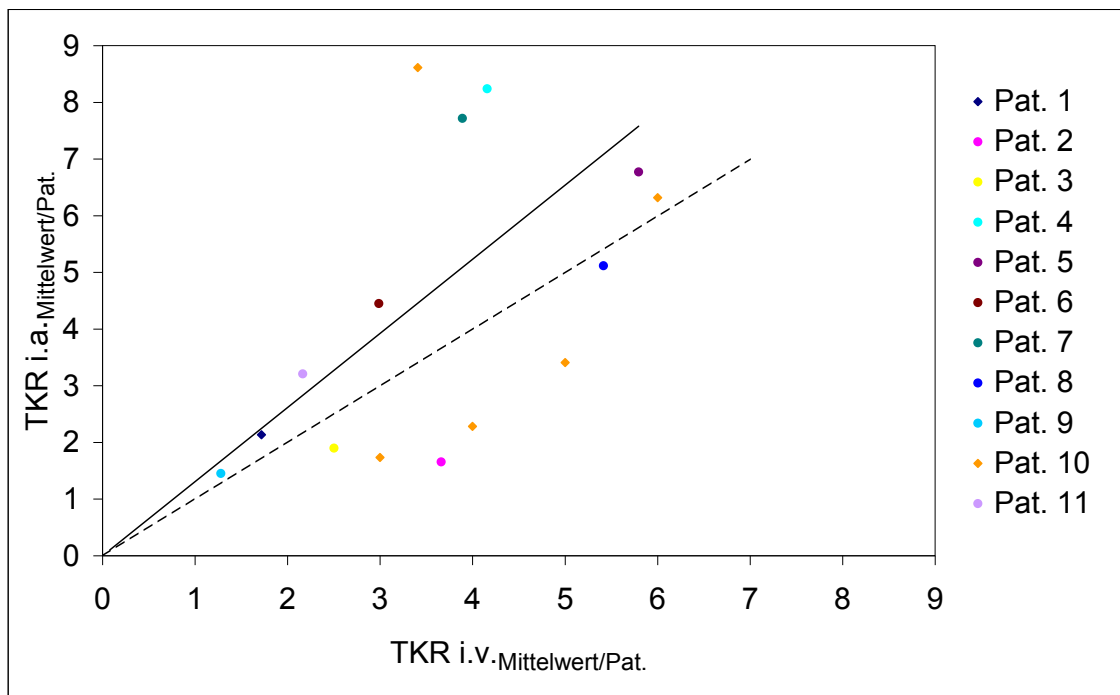
	i.a.	i.v.	p
TSR	$5,5 \pm 5,5$	$2,5 \pm 2,2$	$<0,00001$
TKR	$4,4 \pm 3,7$	$3,3 \pm 2,4$	0,0065

Aus den ermittelten p-Wert geht hervor, dass sich die beiden Therapieformen signifikant unterscheiden. Die jeweiligen Mittelwerte in der i.a.-Therapie liegen höher als die Werte der i.v.-Therapie.

Des weiteren erfolgte die Berechnung der Mittelwert der TSR bzw. TKR pro Patient. Die errechneten Werte sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt.



(a)

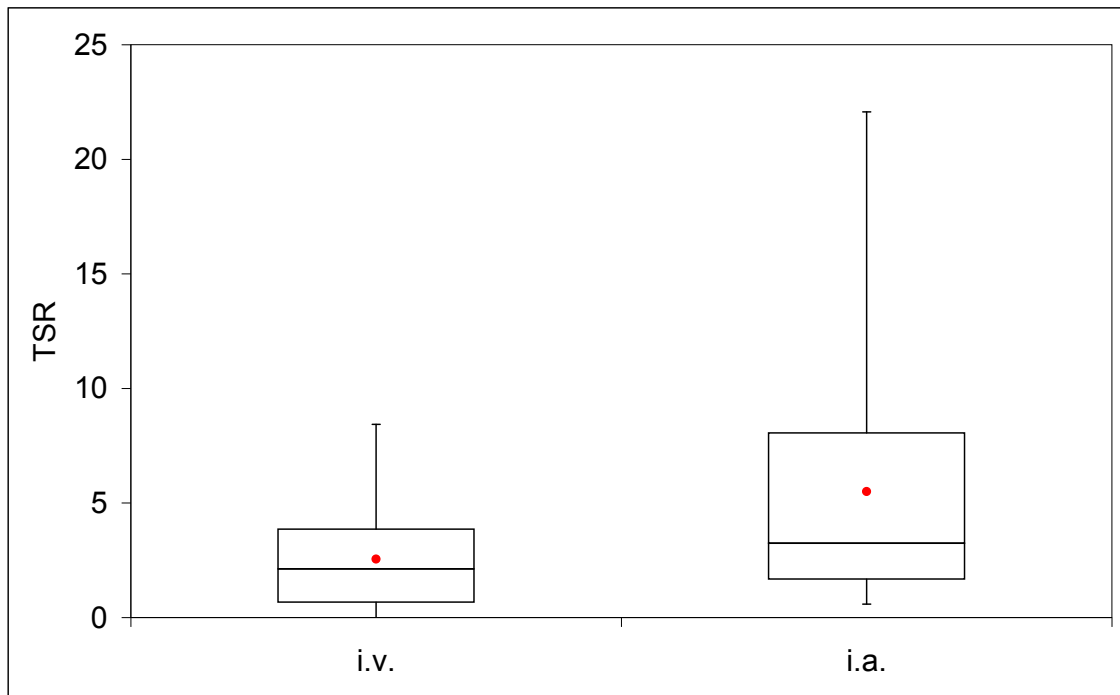


(b)

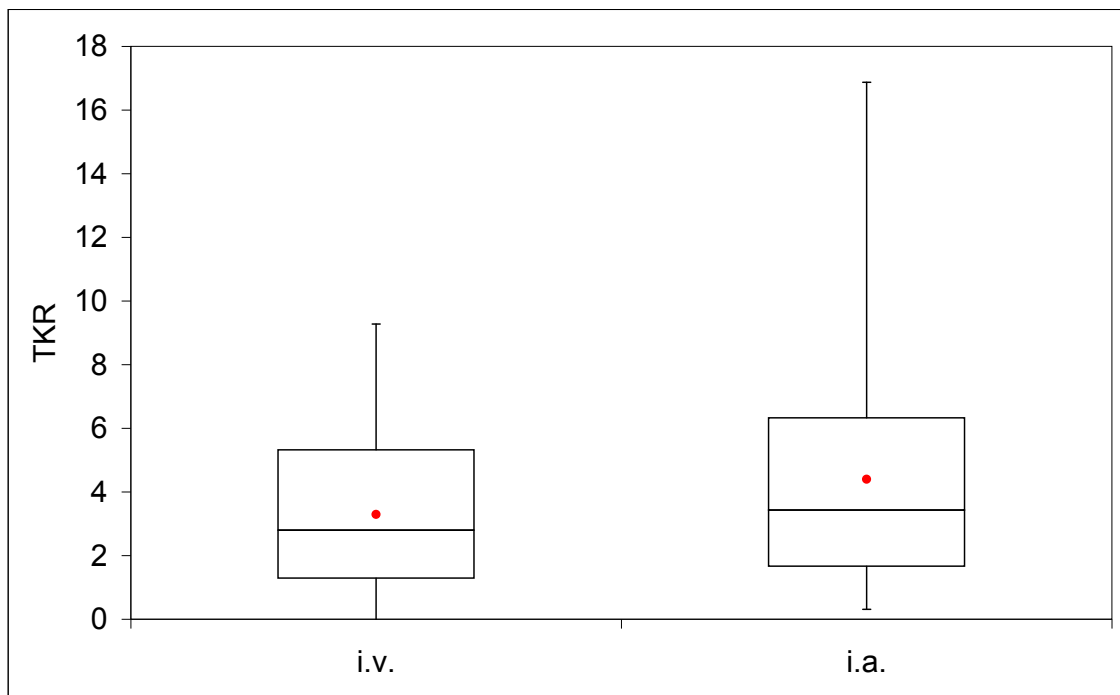
Abb. 8: Die pro Patient ($n = 11$) berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Mittelwert (b). Die Korrelation zwischen $TSR_{i.v.}$ und $TSR_{i.a.}$ (a) bzw. $TKR_{i.v.}$ und $TKR_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar.

Durch die Mittelwertbildung der TSR bzw. TKR pro Patient kommt es zu einem Anstieg der Korrelation von jeweils 0,03, so dass $r_{TSR}^2 = 0,59$ und $r_{TKR}^2 = 0,46$ betragen. Die Steigung m der eingezeichneten Geraden steigt bei TSR auf $m_{TSR} = 2,26$ und bei TKR auf $m_{TKR} = 1,31$.

Weiterhin erfolgte, zum direkten Vergleich beider Therapieformen, die Darstellung der Datenpunkte in einem Boxplot. Dies ist in Abbildung 9 wiedergegeben.



(a)



(b)

Abb. 9: Boxplot der errechneten TSR bzw. TKR. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 2,1$, $TSR_{i.a.} = 3,2$, $TKR_{i.v.} = 2,8$, $TKR_{i.a.} = 3,4$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Mit Hilfe der Boxplot kann man die statistisch berechneten Werte (Mittelwert, Standardabweichung, Extremalwerte (Maximalwert, Minimalwert), Median, 1.Quantil und 3. Quantil) grafisch darstellen und somit die beiden Therapieformen miteinander vergleichen.

Die Box (umfasst 50 % der Werte) der TSR ist bei der i.a.-Therapie im Vergleich zu i.v.-Therapie breiter und asymmetrischer. Der Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 1,1, bei Mittelwert 3, bei Minimalwert 0,3 und bei Maximalwert 13,6. Dabei liegen die Werte der i.a.-Therapie jeweils höher.

Die Box der TKR unterscheidet sich bei beiden Therapieformen nicht deutlich, aber die Spannweite liegt bei der i.a.-Therapie deutlich höher. Der Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 0,6, bei Mittelwert 1,1, bei Minimalwert 0,1 und bei Maximalwert 7,6. Dabei liegen auch die Werte der i.a.-Therapie jeweils höher.

Auch aus diesen beiden Graphiken wird deutlich, dass die Streuung der Werte in der i.v.-Therapie geringer ist als bei der i.a.-Therapie. Außerdem ist der Differenz zwischen den Mittelwert und Median bei der i.v.-Therapie kleiner (bei TSR 0,4, und bei TKR 0,5) als bei i.a.-Therapie (bei TSR 2,3 und bei TKR 1).

Als nächstes wurde die erzielte Benefit durch die i.a.-Injektion ermittelt. Dabei wurde das Verhältnis der i.a.-TSR zu i.v.-TSR bzw. i.a.-TKR zu i.v.-TKR berechnet. Dies wird im folgenden als i.a.-Benefit-Ratio bezeichnet. Die jeweils berechneten i.a.-Benefit-Ratio pro Metastase und die daraus ermittelten Boxplots sind in Abbildung 10 dargestellt.

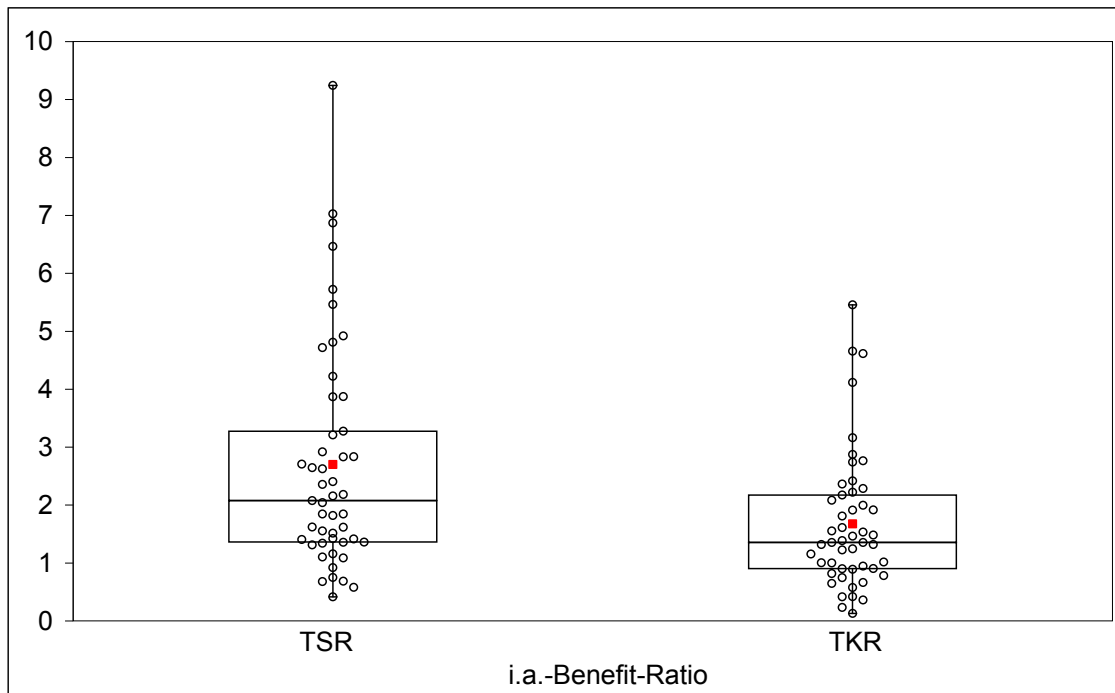


Abb. 10: Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio für TSR bzw. TKR mit den zugehörigen Datenpunkte ($n = 49$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median (TSR = 2,1, TKR = 1,4) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Die Box i.a.-Benefit-Ratio der TSR ist breiter als die der TKR. Der Differenz i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} zu i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} beträgt beim Median 0,7, bei Mittelwert 1, bei Minimalwert 0,3 und bei Maximalwert 3,8. Die Differenz zwischen Mittelwert und Median liegt bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} 0,6, und bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 0,3. Insgesamt liegen die Werte der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} jeweils höher.

Aus dieser Graphik wird deutlich, dass die Streuung der Werte in i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} geringer ist als bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}. Jedoch liegt die i.a.-Benefit-Ratio (Median, Mittelwert und 50 % der Werte) bei TSR höher als bei TKR.

Des Weiteren wurde der Mittelwert der i.a.-Benefit-Ratio pro Patient berechnet. Die jeweils berechneten Mittelwerte der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} pro Patient und die daraus ermittelten Boxplots sind in Abbildung 11 dargestellt.

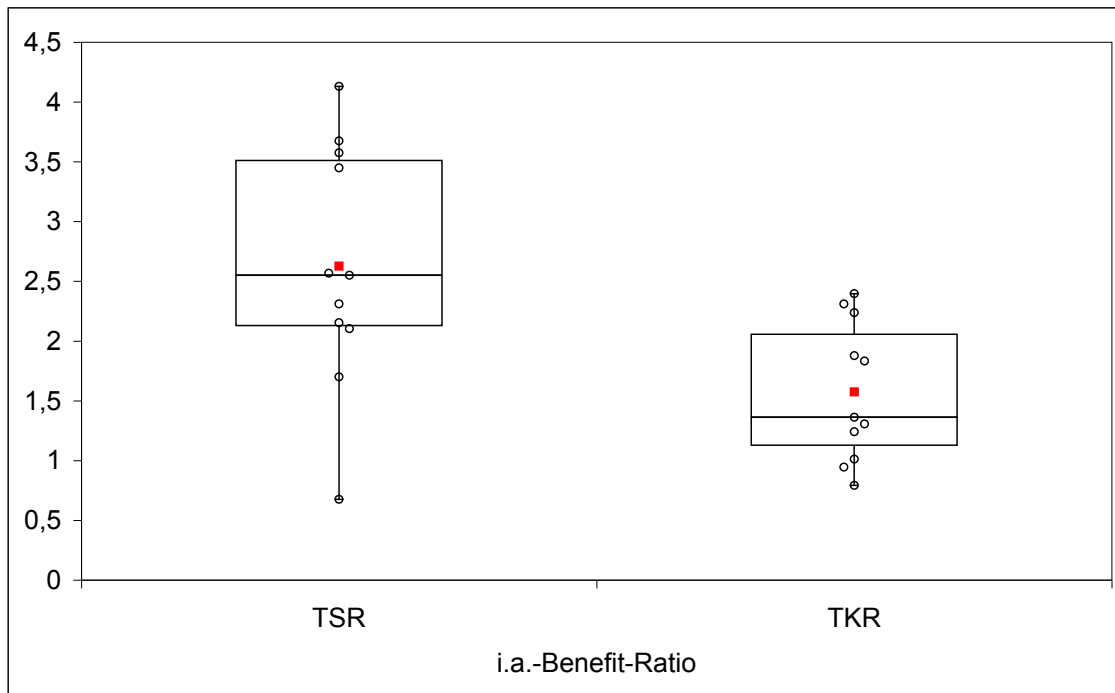


Abb. 11: Boxplot der Mittelwert der i.a.-Benefit-Ratio pro Patient für TSR bzw. TKR mit den zugehörigen Datenpunkte ($n = 11$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median (TSR = 2,6, TKR = 1,4) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

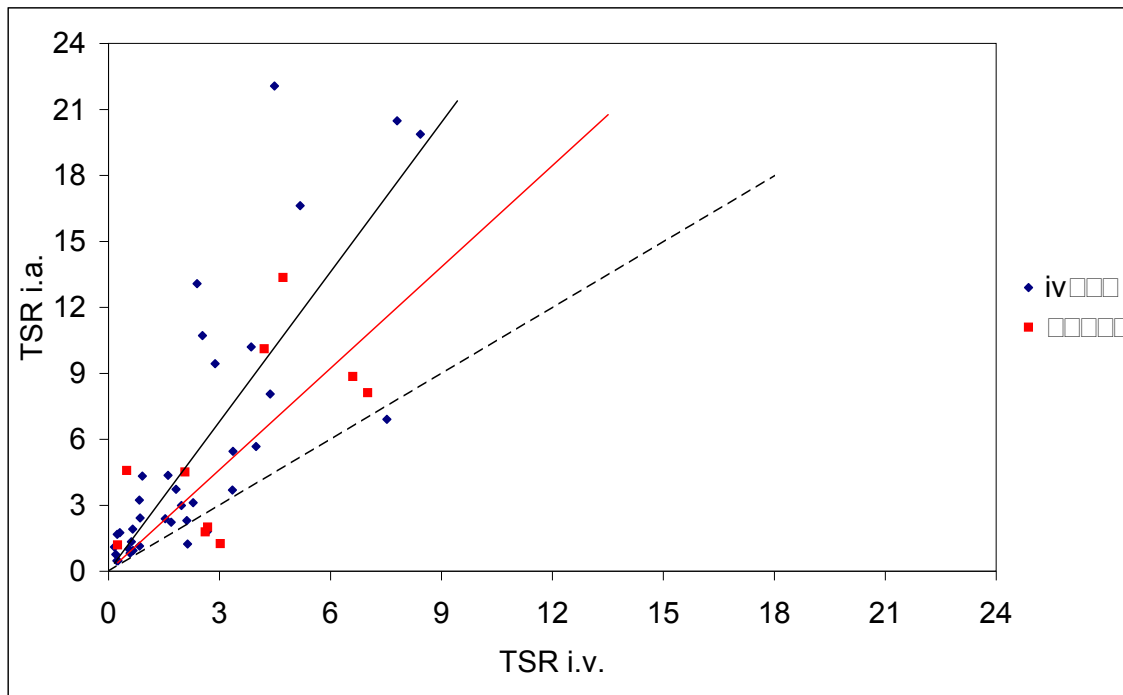
Hierbei beobachtet man den selben Effekt wie bei Abbildung 10. Die Box $i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}$ ist breiter als die der $i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}$. Der Differenz $i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}$ zu $i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}$ beträgt beim Median 1,2, bei Mittelwert 1, bei Minimalwert 0,1 und bei Maximalwert 1,7. Die Differenz zwischen Mittelwert und Median liegt bei $i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}$ 0,07, und bei $i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}$ 0,2. Der TSR-Median erhöht sich im Vergleich zu Abbildung 10 um $\approx 0,5$, der TKR-Median bleibt gleich. Auch hier liegen insgesamt, mit Ausnahme der Minimalwerte, die Werte der $i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}$ jeweils höher.

Auch aus dieser Graphik wird deutlich, dass die Werte der $i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}$ eine geringere Streuung aufweisen. Jedoch liegt die $i.a.-Benefit-Ratio$ (Median, Mittelwert und 50 % der Werte) bei TSR höher als bei TKR. Außerdem fällt eine Verkleinerung der Y-Achse auf ca. die Hälfte im Vergleich zu Abbildung 10 auf. Dies bedeutet, dass die ermittelten Werte in einem engeren Bereich liegen.

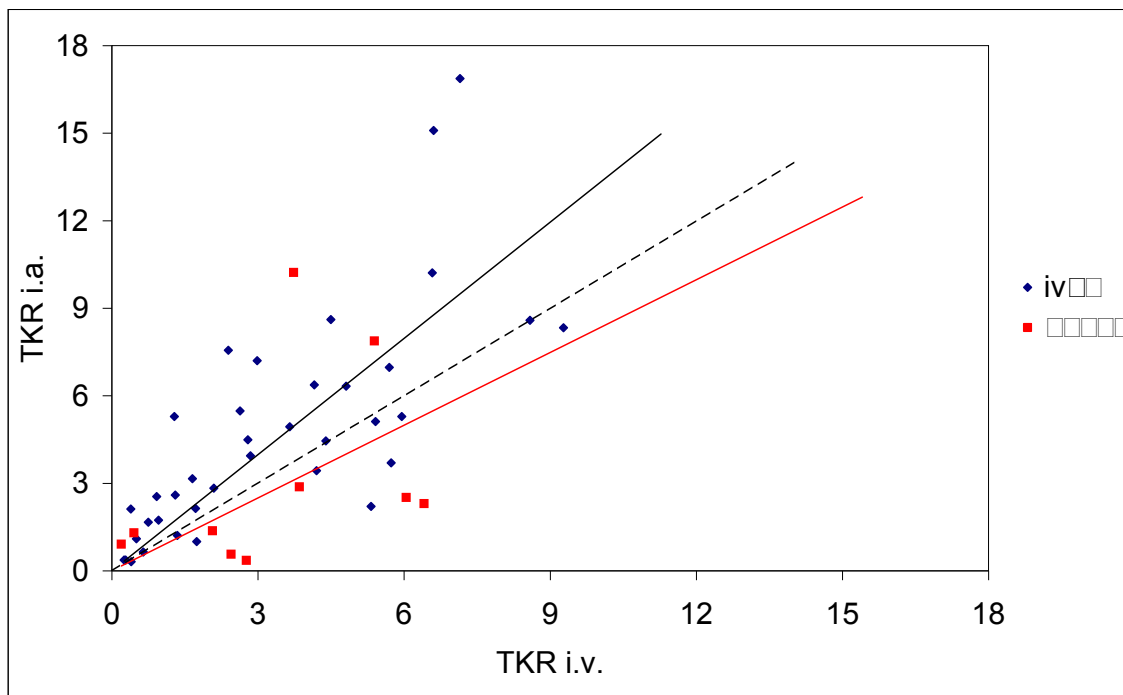
4.4.1 Unterscheidung nach Therapiereihenfolge

Im weiteren Verlauf wurde der Einfluss der Reihenfolge der Therapien untersucht. Dabei sollte ermittelt werden, ob es einen Unterschied macht, ob die i.a.-Therapie vor der i.v.-Therapie liegt oder danach. In Folgenden Darstellungen ist aber zu beachten, dass die Patientenverteilung ungleichmäßig ist. Es wurden nur 2 Patienten mit i.a. vor der i.v. Therapie untersucht, was einen 18,2%igen Anteil des Gesamtpatientenzahl entspricht.

In Abbildungen 12 sind die Einzelwerte von TKS und TKR sortiert nach Reihenfolge der Therapien sowie die zugehörige Korrelationsgeraden dargestellt.



(a)



(b)

Abb. 12: Die berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Werte (b) sortiert nach Reihenfolge der Therapien. Die blauen Punkten stellen die i.a.- nach der i.v.-Therapie ($n = 39$) und die roten Punkte die i.a.-vor den i.v.-Therapie ($n = 10$) dar. Die Korrelation zwischen $TSR_{i.v.}$ und $TSR_{i.a.}$ (a) bzw. $TKR_{i.v.}$ und $TKR_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt, wobei die schwarze Linie für i.a. nach i.v. und die rote Linie i.a. vor i.v. steht. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar.

Aus den Diagrammen ist erkennbar, dass bei einer i.a.-Therapie nach einer i.v.-Therapie höhere TSR- und TKR-Werte erzielt wurden.

An den Diagrammen 12(a) und (b) wurde jeweils für i.a.-Applikation vor bzw. nach der i.v.-Applikation jeweils eine Regressionsgerade angefügt. Die so ermittelten Korrelation und Steigung sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8: Korrelations- und Steigungswerte der Fit-Geraden an die einzelnen TSR- bzw. TKR-Werte unter Beachtung der Therapierihenfolge (i.v. - i.a.: i.a.- nach i.v.-Therapie, i.a. -i.v.: i.a.- vor i.v.-Therapie).

	TSR		TKR	
	i.v.-i.a.	i.a.-i.v.	i.v.-i.a.	i.a.-i.v.
r^2	0,62	0,42	0,51	0,14
m	2,25	1,54	1,33	0,83

Sowohl aus den Diagrammen 12, als auch aus der Tabelle 8 wird ersichtlich, dass die jeweiligen Korrelations- bzw. Steigungswerte der TSR und TKR bei i.a.- nach i.v.-Therapie höher liegen als bei i.a.- vor i.v.-Therapie. Dabei liegen die jeweiligen Werte der TSR höher als TKR.

Des Weiteren erfolgte auch die Korrelationsrechnung mittels gepaarte t-Test. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 9 dargestellt.

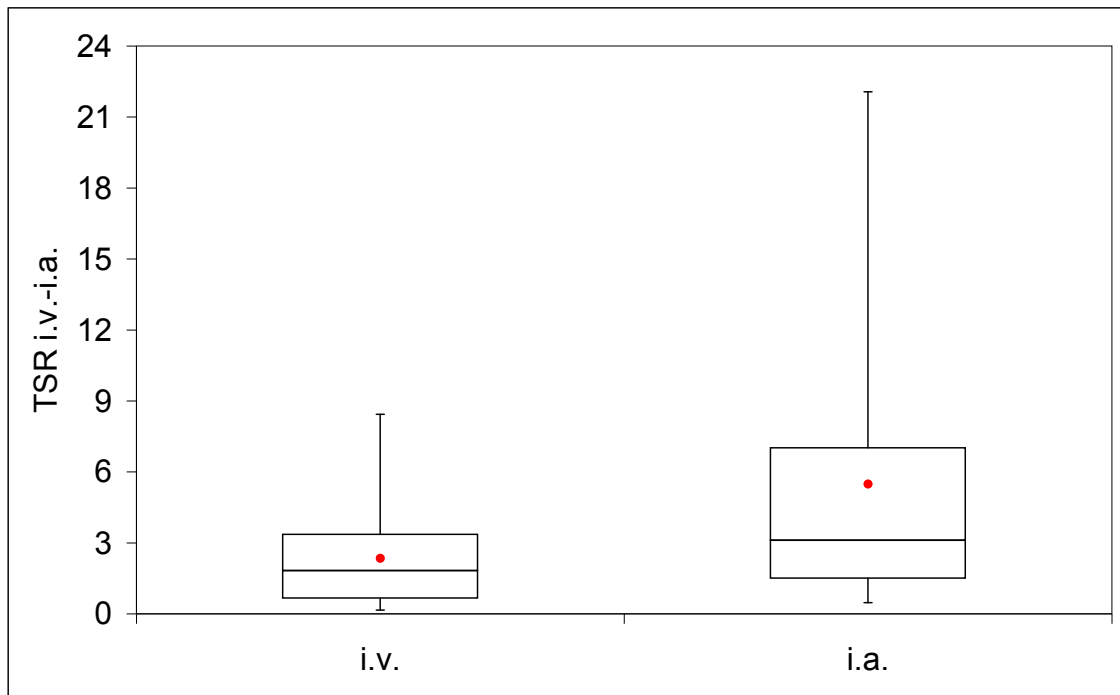
Tab. 9: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten TSR bzw. TKR unter Beachtung der Therapierihenfolge (i.v. - i.a.: i.a.- nach i.v.-Therapie, i.a. -i.v.: i.a.- vor i.v.-Therapie).

	i.v. - i.a.			i.a. - i.v.		
	i.a.	i.v.	p	i.a.	i.v.	p
TSR	5,5 ± 5,8	2,3 ± 2,2	6,1 · 10 ⁻⁵	5,6 ± 4,3	3,4 ± 2,3	0,059748
TKR	4,8 ± 3,7	3,3 ± 2,5	0,0008	3,0 ± 3,3	3,3 ± 2,2	0,765

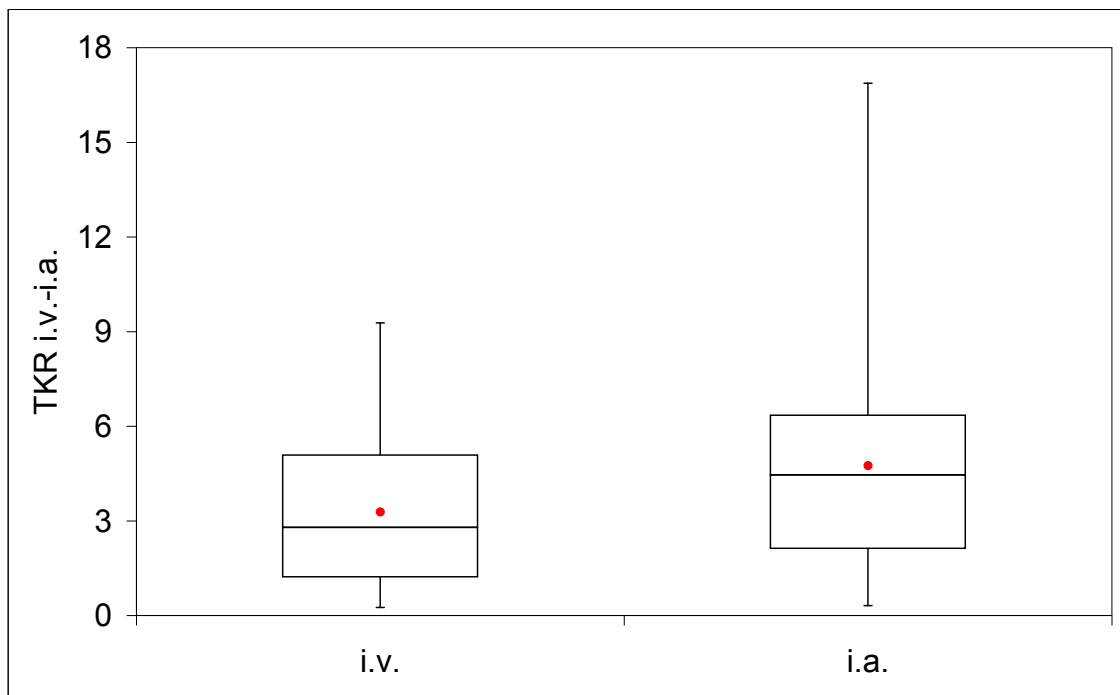
Aus den Werten wird ersichtlich, dass bei der i.a.-Therapie nach der i.v.-Therapie die Werte sich signifikant unterscheiden, aber bei Umkehrung der Therapierihenfolge keinen signifikanten Unterschied besteht. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Anzahl der

i.a.-Therapie vor i.v.-Therapie nur 2 beträgt.

Die ermittelten Daten wurden hierbei zur Vergleich der Verteilung der Datenpunkte auch in Boxplots dargestellt. Dies ist für die i.a.- nach i.v.-Therapie in Abbildung 13 und für i.a.- vor i.v.-Therapie in Abbildung 14 wiedergegeben.



(a)



(b)

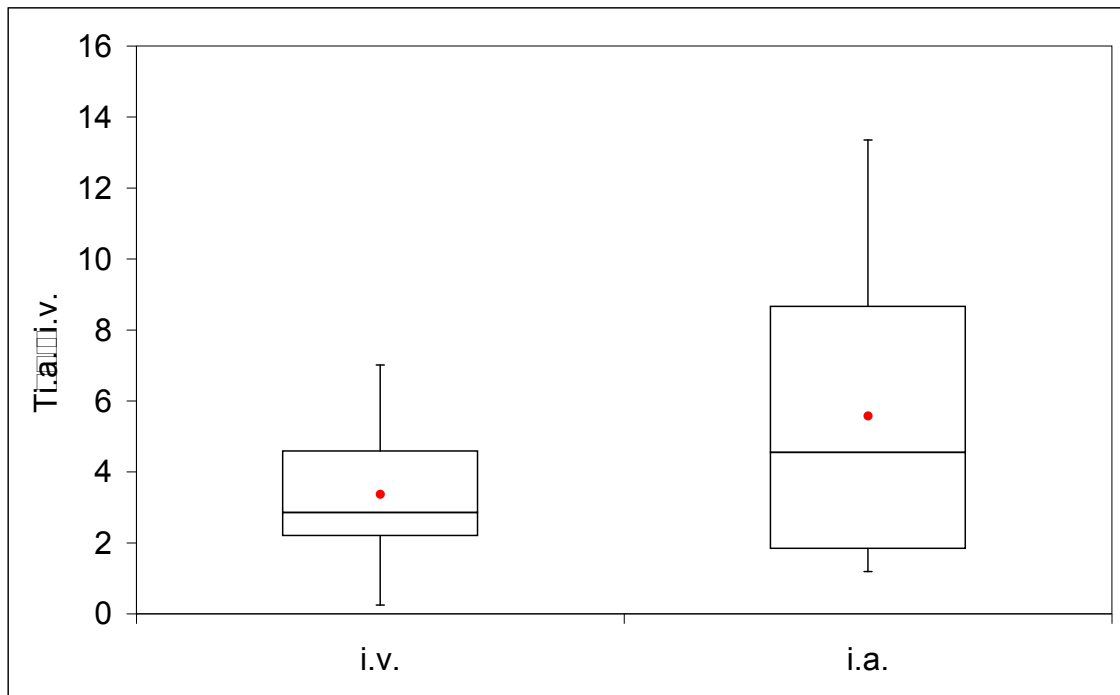
Abb. 13: Boxplot der berechneten TSR (a) bzw. TKR (b) bei i.a.- nach i.v.-Therapie. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 1,8$, $TSR_{i.a.} = 3,1$, $TKR_{i.v.} = 2,8$, $TKR_{i.a.} = 4,5$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Die Boxplots verhalten sich wie die in Abbildung 9 dargestellten Boxplots. Bei genaueren Betrachtung ergeben sich jedoch Unterschiede:

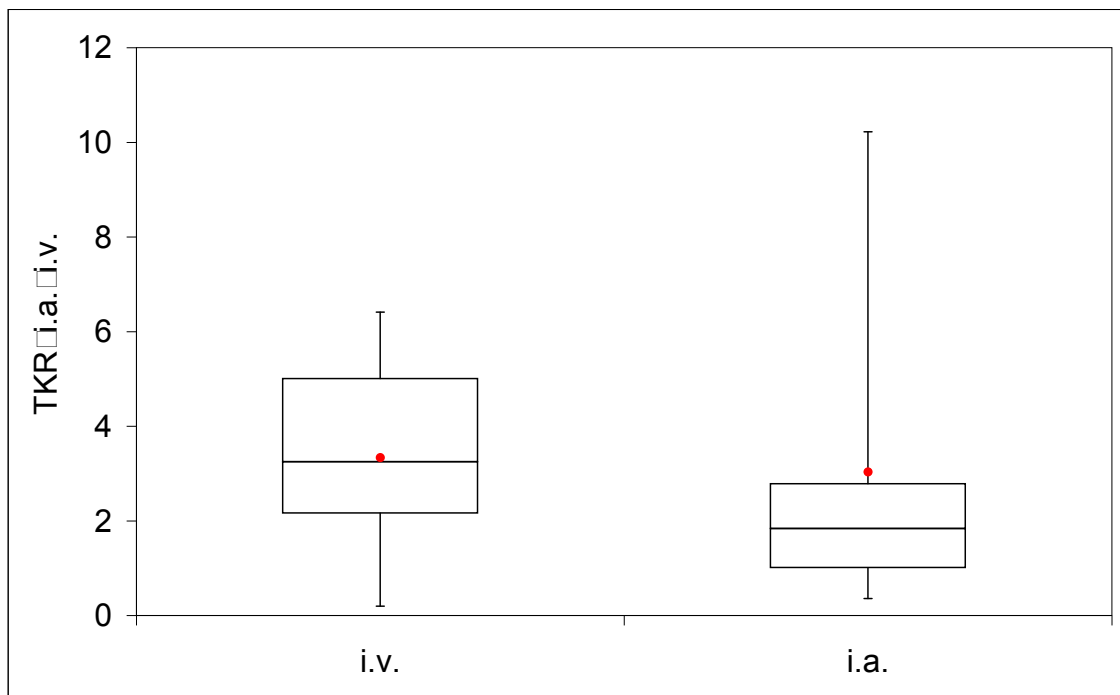
Die Box der TSR ist bei beiden Therapiezyklen schmaler als die in Abbildung 9 dargestellt. Das Verhältnis der Boxplots zu einander bleibt konstant. Die Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 1,3, beim Mittelwert 3,1, beim Minimalwert 0,3 und beim Maximalwert 13,6. Dabei liegen die Werte der i.a.-Therapie jeweils höher.

Bei der Box der TKR sieht man bei der i.a.-Therapie keine Verschmälerung im Vergleich zu Abbildung 9. Die Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 1,7, beim Mittelwert 1,5, beim Minimalwert 0,06 und beim Maximalwert 7,6. Dabei liegen auch die Werte der i.a.-Therapie jeweils höher.

Aus beiden Graphiken wird deutlich, dass sich die Streuung der Werte verhältnismäßig genauso verhält, wie in Abbildung 9 dargestellt. Die Streuung ist jeweils in der i.v.-Therapie geringer. Auch ist die Differenz zwischen Mittelwert und Median bei der i.v.-Therapie kleiner (bei TSR 0,5, und bei TKR 0,5) als bei i.a.-Therapie (bei TSR 2,4 und bei TKR 0,3).



(a)



(b)

Abb. 14: Boxplot der berechneten TSR (a) bzw. TKR (b) bei i.a.- vor i.v.-Therapie. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 2,9$, $TSR_{i.a.} = 4,5$, $TKR_{i.v.} = 3,2$, $TKR_{i.a.} = 1,8$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Aus Abbildung 14 (a) ist erkennbar, dass es zu einer Verbreiterung der Box der i.a.- Therapie kommt. Die Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 1,7, bei Mittelwert 2,2, bei Minimalwert 0,9 und bei Maximalwert 6,3. Dabei liegen die Werte der i.a.-Therapie jeweils höher. Das 1. Quantil der i.v.-Therapie liegt jedoch höher als bei i.a.-Therapie (i.v.: 2,2, i.a.: 1,8)

Die Box der TKR ist, im Gegensatz zu Abbildungen 9 (b) und 13 (b), bei i.v.-Therapie breiter. Die Spannweite liegt jedoch weiterhin bei der i.a.-Therapie deutlich höher. Die Differenz beider Therapieformen beträgt beim Median 1,4, beim Mittelwert 0,3, beim Minimalwert 0,2 und beim Maximalwert 3,8. Dabei sind Median und Mittelwert bei i.a.-Therapie kleiner als bei i.v.-Therapie, der Maximal- und Minimalwert liegen bei i.a.-Therapie höher. Das 1. und 3. Quantil liegt bei der i.v.-Therapie höher.

Aus beiden Graphiken wird deutlich, dass die Streuung der Werte in der i.v.-Therapie geringer ist als bei der i.a.-Therapie. Auch ist die Differenz zwischen Mittelwert und Median bei der i.v.-Therapie kleiner (bei TSR 0,5, und bei TKR 0,9) als bei i.a.-Therapie (bei TSR 1 und bei TKR 1,5).

Des Weiteren erfolgte die Berechnung der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}. Die berechneten Werte pro Metastase mit zugehörigem Boxplot sind in Abbildung 15 für i.a.-nach i.v.-Therapie dargestellt.

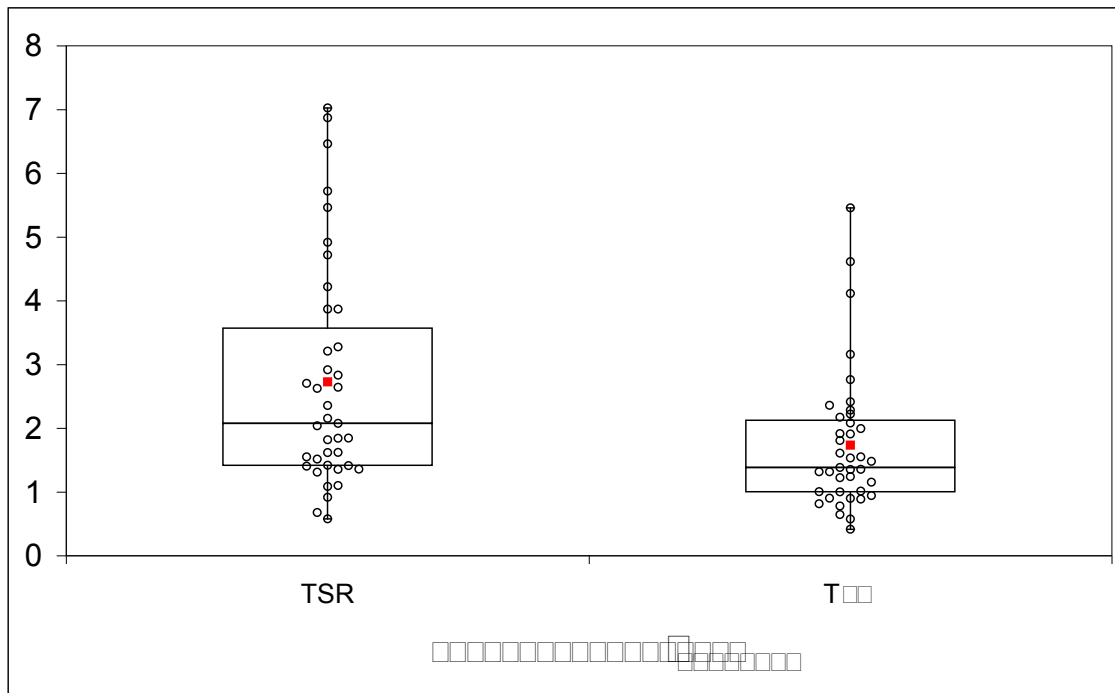


Abb. 15: Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} für i.a.- nach i.v.-Therapie mit den zugehörigen Datenpunkte (n = 39). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median (TSR = 2,1, TKR = 1,4) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Die Box der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} ist breiter als die der i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}. Die Differenz der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} zu i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} beträgt beim Median 0,7, beim Mittelwert 1, beim Minimalwert 0,2 und beim Maximalwert 1,6. Die Differenz zwischen Mittelwert und Median liegt bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} 0,7, und bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 0,3. Insgesamt liegen die Werte bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} jeweils höher.

Aus diesem Graphik wird, genau wie bei Abbildung 10, deutlich, dass die Werte der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} eine größere Streuung aufweisen. Jedoch liegt die i.a.-Benefit-Ratio (Median, Mittelwert und 50 % der Werte) bei TSR höher als bei TKR.

Als letztes wurde die berechnete i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} pro Metastase mit zugehörigem Boxplot für i.a.-vor i.v.-Therapie in Abbildung 16 dargestellt.

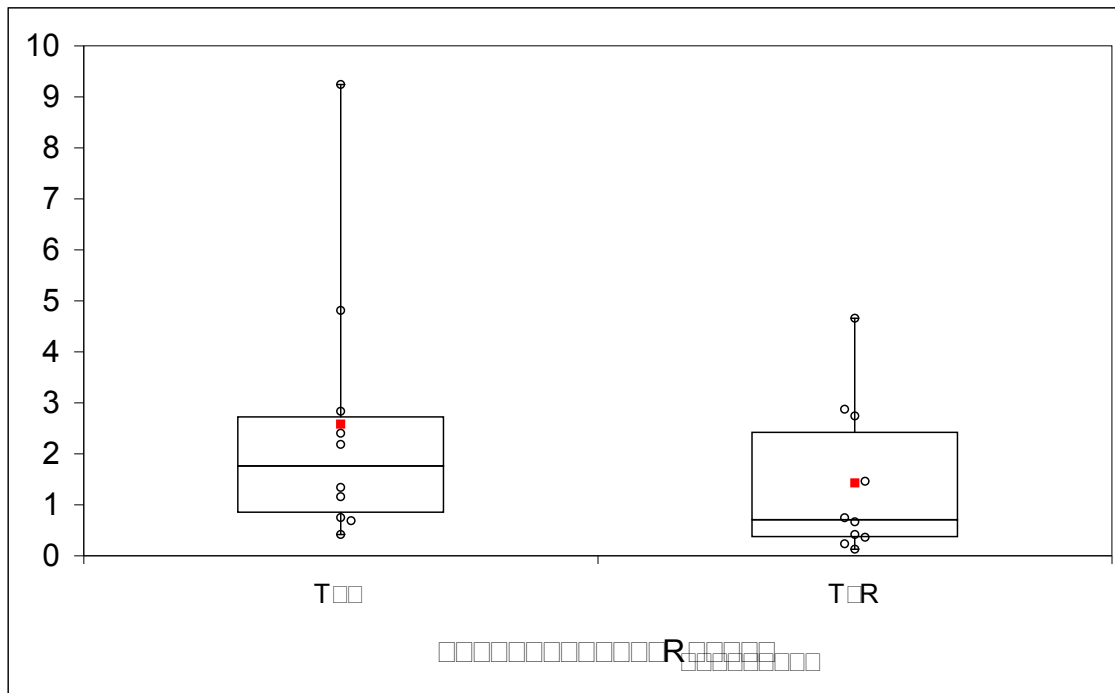


Abb. 16: Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} für i.a.- vor i.v.-Therapie mit den zugehörigen Datenpunkte (n = 10). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median (TSR = 1,8, TKR = 0,7) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet.

Die Box der i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} ist, im Gegensatz zu Abbildungen 15, breiter und asymmetrischer als die der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}. Die Spannweite liegt jedoch weiterhin bei der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} deutlich höher. Die Differenz der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} zu i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} beträgt beim Median 1,1, beim Mittelwert 1,2, beim Minimalwert 0,3 und beim Maximalwert 4,6. Die Differenz zwischen Mittelwert und Median liegt bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} 0,8, und bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 0,7. Hierbei liegen auch insgesamt die Werte der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} jeweils höher.

Aus diese Graphik wird eine größere Streuung der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} deutlich, wobei jedoch auch hier die i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} höher liegen.

5. Diskussion

5.1 Herddosis und Herddosis pro injizierte Aktivität

Dieser Arbeit soll die i.a.-Injektion von ^{177}Lu -DOTA-Octreotat der i.v.-Injektion gegenüberstellen und zeigen, ob sich die aufgenommenen Aktivitäten in den Lebermetastasen unterscheiden.

An diese Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass eine Limitierung der Aussagekraft folgende Abschnitte aufgrund den geringen Datenumfang besteht.

Die Dosimetrie anhand von seriellen Ganzkörperaufnahmen und somit die Berechnung der aufgenommene Aktivität in den Leberläsionen sowie der Niere für i.v.-Injektion wurde schon in Studien von Ezziddin et al. (2012, 2013) gezeigt. Die Hinzunahme der SPECT-Aufnahmen wurde bei Menda et al. (2018) zur Berechnung der Nieren-Herddosis genutzt. Hänscheid et al. (2018) haben eine theoretische Näherung zur Berechnung Milz-Herddosis durchgeführt. Die Aktivitätsberechnung der Milz sowie die Aktivitäten bei i.a.-Injektion ist in der vorliegenden Studie erstmals beschrieben.

Aus dem einfachen Vergleich der Mittelwerte der Herddosis beider Injektionsarten geht hervor, dass durch die i.a.-Injektion sich die Herddosis der Lebermetastasen um 54 % und der Niere um um 52 % erhöht. Bei der Milz beobachtet man eine Reduzierung der Herddosis um 3 %. Unter Beachtung der Signifikanzniveau ist jedoch eine Mehranreicherung der Aktivität der Leberläsionen durch die i.a.-Injektion, ohne signifikante Unterschiede bei Aktivitätsanreicherung in der Niere und Milz zu beobachten.

Die Mehrbelastung der Niere trotz der erste Passage der Aktivität durch die Läsionen, kann durch die schnellere Durchlauf der Infusion bei i.a.-Injektion verursacht sein.

Aus dem Vergleich der Werte anhand des gepaarten t-Tests geht jedoch hervor, dass sich die Herddosen der Lebermetastasen im Gegensatz zu den Herddosen von Milz und Niere in der i.a.- und i.v.-Therapie signifikant unterscheiden.

Bei der Herddosis pro injizierter Aktivität beobachtet man bei den Leberläsionen durch die i.a.-Injektion eine Mehranreicherung gegenüber i.v.-Injektion von 77 % und bei der Niere von 78 %, bei der Milz eine Minderanreicherung von 10 %.

Beim Vergleich zwischen beiden Injektionsarten mittels gepaartem t-Test ist einen signifikanter Unterschied bei den Lebermetastasen im Gegensatz zu Milz und Niere zu beobachten.

Somit kann man, aus reiner Vergleich der Mittelwerte und p-Werte, die Aussage treffen, dass ein besserer Therapieeffekt durch die Mehranreicherung in der Leberläsionen bei der i.a.-Therapie erzielt wird. Durch die größeren Standardabweichungen ergeben sich große individuelle Abweichungen, siehe Tabelle 10.

Tab. 10: Relative Fehler der errechneten Herddosis, sowie der Herddosis pro injizierte Aktivität aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

	rel. Fehler \bar{D} in [%]		rel. Fehler $\frac{\bar{D}}{A_0}$ in [%]	
	i.a.	i.v.	i.a.	i.v.
Lebermetastasen	70	91	73	94
Milz	77	57	59	80
Niere	73	61	72	67

Aus der Tabelle 10 wird ersichtlich, dass die Maximalwerte der rel. Fehler in der i.v.-Therapie sowohl bei \bar{D} , als auch bei $\frac{\bar{D}}{A_0}$ in der Lebermetastasen liegen. In der i.a.-Therapie liegt diese bei \bar{D} in der Milz und bei $\frac{\bar{D}}{A_0}$ in den Leberläsionen.

Die hohen Werte der relativen Fehler kann auf die großen individuellen Unterschiede zurückführen, was auch in der Studie von Menda et al. (2018) bei der Berechnung der Nierendosis beobachtet wurde. Dabei gewinnen die sogenannten Ausreißer an Gewicht und führen zu Verzerrung der Ergebnisse. Durch einen größeren Patientenkollektiv kann die Lage des Mittelwerts besser angegeben und dadurch die Fehler der Mittelwert besser ermittelt werden.

5.2 Effektive Halbwertszeit

Die ermittelten Werte für die effektiven Halbwertszeit stimmen innerhalb der Fehlergrenzen gut mit früheren Untersuchungen überein (Ezziddin et al., 2013). Es fällt jedoch auf, dass bei reine Vergleich der Mittelwerte die Werte der i.a.-Therapie besser mit dem von Ezziddin et al. (2013) übereinstimmen.

Die effektiven Halbwertszeiten in der vorliegende Studie, bei reiner Beobachtung der Mittelwerte, verlängern sich in den Lebermetastasen in der i.a.-Therapie um 4 %, bei Milz und Niere kommt es zu eine Verkürzung. Diese betragen bei der Milz 7 % und bei der Niere 28 %.

Diese Effekt wäre zu erwarten, da durch die i.a.-Injektion die Aktivität zuerst zu den Leberläsionen gelangt und dann durch die Herz-Kreislauf zu Milz und Niere. In der Niere kommt es zum Teil zu Elimination der Aktivität. Der Rest-Aktivität wird wieder zu Tumorläsionen geleitet. Bei der i.v.-Injektion wird die Aktivität erst durch die Herz-Kreislauf zu Milz und Niere, wird in der Niere zum Teil eliminiert und nur eine Restaktivität gelangt zu den Leberläsionen. Somit ist die Anteil der eliminiere Aktivität, vor erreichen der Lebermetastasen, bei der i.v.-Injektion größer.

Die Elimination der Aktivität ist ein Maß für die biologische HWZ ($t_{1/2,biol.}$) und dem entsprechend bei i.v.-Injektion kürzer. In der Folgenden Gleichung ist die Beziehung der effektiven HWZ zu den biologischen und physikalischen HWZ wiedergegeben:

$$t_{1/2,eff} = \frac{t_{1/2,phys.} \cdot t_{1/2,biol.}}{t_{1/2,phys.} + t_{1/2,biol.}} \quad [s]$$

Da die Änderung der Injektionsart keinen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften und somit die physikalische HWZ $t_{1/2,phys.}$ von ^{177}Lu -DOTA-Octreotat hat, führt eine Änderung der biologischen HWZ zu Änderung der effektiven HWZ.

Auch hier sind wieder die hohen Standardabweichungen (relative Fehler) zu beachten. Die Maximalwerte der relativen Fehler liegen in der i.a.-Therapie bei der Niere und in der i.v.-Therapie bei den Lebermetastasen (siehe Tabelle 11). Dies kann man großen individuellen Unterschiede zurückführen. Dabei gewinnen die sogenannten Ausreißer an Gewicht und führen zu Verzerrung der Ergebnisse.

Tab. 11: Relativen Fehler der ermittelten effektiven Halbwertszeit aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

	rel. Fehler $t_{1/2,eff.}$ in [%]	rel. Fehler $t_{1/2,eff.}$ in [%]
	i.a.	i.v.
Lebermetastasen	57	75
Milz	81	71
Niere	97	71

Aus dem Vergleich ist erkennbar, dass sich die effektiven Halbwertszeiten in beiden Therapieformen nicht signifikant unterscheiden. Dies bedeutet, dass die Injektionsart wenig Einfluss auf die effektive HWZ hat.

5.3 Mittlere Lebensdauer

In Abschnitt 1.1.2.3 wurde die Beziehung zwischen HWZ und Lebensdauer dargestellt. Die gleiche Beziehung gilt auch zwischen effektiver HWZ und mittlerer Lebensdauer. Somit sind die Beträge der Zeitänderungen, die relativen Fehler (siehe Tabelle 12) und die p-Werte die gleichen, wie bei der effektiven HWZ. Dementsprechend auch die Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (Ezziddin et al., 2013).

Tab. 12: Relativen Fehler ermittelten mittlere Lebensdauer aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

	rel. Fehler $\tau_{eff.}$ in [%]	rel. Fehler $\tau_{eff.}$ in [%]
	i.a.	i.v.
Lebermetastasen	57	75
Milz	81	71
Niere	97	71

Auch hier bedeutet das, dass die Injektionsart wenig Einfluss auf die mittlere Lebensdauer hat.

5.4 Tumor zu Milz Ratio und Tumor zu Niere Ratio

Die ermittelten Mittelwerte der TSR und TKR liegen jeweils in der i.a.-Therapie höher, dabei ist der i.a.-TSR um 120 % und der -TKR um 33 % größer als der jeweiligen i.v.-Wert.

Die Standardabweichungen sind aber sehr groß, so dass diese bei i.a. TSR genauso groß wie der Mittelwert. Die relativen Fehler sind in Tabelle 13 wiedergegeben. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die relativen Fehler der TSR jeweils höher liegen als die der TKR. Hierbei kann man die großen Fehlerwerte auf die individuellen Schwankungen zurückführen.

Tab. 13: Relativen Fehler ermittelten TSR- bzw. TKR-Werte aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus

	rel. Fehler [%]	rel. Fehler in [%]
	i.a.	i.v.
TSR	100	88
TKR	84	73

Trotz der großen Standardabweichung ergibt die gepaarte t-Test einen signifikanten Unterschied zwischen die beiden Injektionsarten. Dies bedeutet, dass es durch die i.a.-Injektion zu einer Erhöhung von TSR und TKR kommt.

Die dargestellten Boxplots in Abbildung 9 (a) machen die Unterschiede zwischen den TSR-Werten deutlich. Dabei ist zu erkennen, dass bei i.v.-Therapie, 50 % der Werte sich in einem engeren Bereich verteilen und dass Mittelwert und Median besser übereinstimmen. Bei i.a.-Therapie verteilen sich 50 % der Werte auf einen fast doppelt so großen Bereich (siehe Box-Größe) und der jeweiligen Mittelwert und Median weisen große Abweichungen voneinander auf. Somit kann man schlussfolgern, dass man durch die i.a.-Therapie größere TSR- Werte auf Kosten der breiteren Streuung erzielen kann.

In Abbildung 9 (b) sieht man, dass sich die 50 % der TKR-Werte bei beiden Therapien auf den fast gleich großen Bereich verteilen. Bei der Übereinstimmung von Mittelwert und Median wird der Unterschied in der i.v.-Therapie größer und in der i.a.-Therapie kleiner. Der große Unterschied beider Therapieformen liegt in den Maximalwerten, welche bei i.a.-Therapie höher liegt. Daraus kann man schlussfolgern, dass durch die i.a.-Therapie größere TKR-Werte erzielt werden.

Kratochwil et al. (2011) gezeigt in ihre Studie zu i.a.-Injektion der Aktivität bei GEP-NET ein Voll- bzw. Teilremission der Lebermetastasen von insgesamt 60 %. Um diesen Effekt auch bei den vorliegenden Studie zu untersuchen, wurde die i.a.-Benefit-Ratio berechnet.

Aus dem dargestellten i.a.-Benefit-Ratio in Abbildung 10 wird deutlich, dass durch die i.a.-Injektion ein i.a.-Benefit-Ratio von 1,7 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}) bis 2,7 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}) erzielt wird. Dabei wird deutlich, dass die i.a.-Benefit-Ratio bei TSR höher liegt als bei TKR. Jedoch sind bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 50 % der Werte in einem engeren Bereich und der Mittelwert und Median stimmen besser überein.

Bei Untersuchung der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} pro Mittelwert der i.a.-Benefit-Ratio pro Patient fällt auf, dass sich die jeweiligen Mittelwerte kaum ändern (Verkleinerung um 0,1), jedoch die Maximal- und Minimalwerte deutlich verschieben. Bei Maximalwerten beobachtet man eine Verkleinerung um 5,1 bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} und um 3,1 bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}. Die Minimalwerte erhöhen sich, bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} 0,3 und bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 0,7. Damit verkleinert sich die Spannweite der i.a.-Benefit-Ratio insgesamt im Vergleich zu denen in Abbildung 10. Jedoch beobachtet man weiterhin bei i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} eine breitere Streuung bei gleichzeitig höheren i.a.-Benefit-Werte.

Aus den gewonnen Ergebnissen kann man die Aussage machen, dass die i.a.-Therapie zu eine Erhöhung der TSR bzw. TKR führt, wobei man ein stärkeren Effekt bei TSR beobachtet. Der Benefit durch die Mehranreicherung bei i.a.-Injektion beträgt das doppelt bis dreifachen der i.v.-Injektion und stimmt so mit den Ergebnissen von Kratochwil et al. (2011) überein.

5.4.1 Unterscheidung nach Therapiereihenfolge

Bei Aufteilung der Ergebnisse nach Therapiereihenfolge ergibt sich bei i.a.- nach i.v.-Therapie eine Erhöhung der TSR um 139 % und der TKR um 45 %. Bei i.a.- vor i.v.-Therapie beobachtet man eine Erhöhung der TSR um 65 % und eine Erniedrigung der TKR um 9 %. Somit sind die Änderungen bei einer i.a.- nach einer i.v.-Therapie größer als die umgekehrte Reihenfolge. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der Therapien mit i.a.- vor i.v.-Therapie nur 18,2 % der Gesamtzahl ausmacht.

Die relativen Fehler sind in Tabelle 14 aufgelistet. Dabei ist zu sehen, dass die relativen

Fehler bei i.a.- nach i.v.-Therapie in allgemeinen jeweils höher liegen, mit der Ausnahme der i.a.-TKR bei i.a.- vor i.v.-Therapie.

Tab. 14: Relative Fehler und Standardabweichung der errechneten unter Beachtung der Therapiereihenfolge.

	rel. Fehler in [%] i.v. - i.a.		rel. Fehler in [%] i.a. - i.v.	
	i.a.	i.v.	i.a.	i.v.
TSR	105	96	77	68
TKR	77	76	110	67

Die TSR und TKR unterscheiden sich jedoch signifikant bei der Therapiereihenfolge i.a.- nach i.v.-Therapie.

In Abbildung 13 beobachtet man den selben Effekt, wie Abbildung 9, mit der Unterschied, dass sich die TSR-Werte weiter um den Median konzentrieren. Man kann deshalb schlussfolgern, dass man durch die i.a.-Therapie größere TSR- und TKR-Werte erzielen kann.

Abbildung 14 (a) zeigt das selben Verhalten wie in Abbildung 9 (a) und 13 (a), wobei sich die i.v. TSR-Werte um einen höheren Wert konzentrieren. Außerdem kommt es zu einer breiteren Streuung der i.a. TSR-Werte.

Abbildung 14 (b) zeigt ein anderes Verhalten als bisher beobachtet. Die 50 % der i.v. TKR-Werte liegen höher als die jeweiligen i.a.-Werte. Zudem weisen die i.v.-Werte eine breitere Streuung auf. Trotzdem liegen die Maximalwerte in der i.a.-Therapie höher.

Man kann also, unter Vorbehalt der niedrigen Anzahl der i.a.- vor i.v.-Therapien, schlussfolgern, dass durch die i.a.- nach i.v.-Therapie höhere TSR und TKR erzielt werden, wobei der Effekt auf TSR stärker ist. Da man aber diesen Effekt unabhängig von Therapiereihenfolge auch beobachtet, kann man dies an diese Stelle vernachlässigen.

Die Untersuchung der Therapiereihenfolge im Bezug auf die i.a.-Benefit-Ratio, Abbildung 15, fällt der selben Verhalten wie in Abbildung 10 auf. Dabei sieht man, genau wie bei Abbildung 10, dass durch die i.a.-Injektion ein i.a.-Benefit-Ratio von 1,7 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}) bis 2,7 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}) erzielt wird und, dass die i.a.-Benefit-Ratio bei TSR höher liegt als bei TKR. Jedoch sind bei i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} 50 % der Werte in einem engeren Bereich.

Bei i.a.-Benefit-Ratio i.a.- vor i.v.-Therapie, Abbildung 16 beobachtet man, mit Ausnahme der Verteilung der 50 % der Werte im fast gleich großem Bereich, den selben Verhalten. Das heißt, durch die i.a.-Injektion wird ein i.a.-Benefit-Ratio von 1,4 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}) bis 2,6 (Mittelwert i.a.-Benefit-Ratio_{TSR}) erzielt und die i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} liegen höher als i.a.-Benefit-Ratio_{TKR}.

Aus dem Ergebnissen kann man schlussfolgern, dass der Benefit durch die Mehranreicherung bei i.a.-Injektion bei i.a.- nach i.v.-Therapie mit 1,7 - 2,7-Fache der i.v.-Injektion geringfügig höher liegt als bei i.a.- vor i.v.-Therapie mit 1,4 - 2,6-Fache der i.v.-Injektion.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse 11 Patienten untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, bei zwei aufeinander folgenden ^{177}Lu -DOTA-Octreotat-Therapiezyklen, den Unterschied zwischen der Aktivitätsanreicherung in den Lebermetastasen, sowie von Milz und Niere durch die i.a.- bzw. i.v.-Injektion des Radionuklids zu untersuchen.

Durch die i.a.-Injektion kommt es zu einer Erhöhung der Metastasenherddosis und der Herddosis pro Injizierter Aktivität. Dabei ist keine Mehrbelastung der Niere oder der Milz zu beobachten. Dieser Sachverhalt rührt daher, dass die Aktivität durch die i.a.-Injektion zuerst zu den Leberläsionen gelangt. Dadurch kann die volle Aktivität durch die Metastase aufgenommen werden, bevor sie im weiteren Kreislauf zum Teil durch die Niere eliminiert wird.

Bei der effektiven Halbwertszeit beobachtet man eine Verlängerung der Zeit bei den Leberläsionen. Sie geht einher mit einer Verkürzung der Zeit bei Milz und Niere. Dies wird durch die direkte Aufnahme der Aktivität nach der i.a.-Injektion, ohne vorherige Teilelimination durch die Niere verursacht. Bei i.v.-Injektion kommt es durch den Herzkreislauf zuerst zur Teilelimination der Aktivität durch die Niere bevor diese zu den Lebermetastasen gelangen kann. Dadurch verkürzt sich die biologische Halbwertszeit und dem entsprechend die effektive Halbwertszeit bei i.v.-Injektion.

Die mittlere in vivo Lebensdauer verhält sich durch den linearen Zusammenhang zu der effektiven Halbwertszeit entsprechend.

Die Tumor zu Milz Ratio (TSR) erreicht durch die i.a.-Injektion höhere Werte, die im Mittel mehr als doppelt so hoch sind wie die Werte der i.v.-Injektion. Dies ist auf die höheren Herddosis pro Injizierter Aktivität der Leberläsionen bei gleichzeitig niedrigen Werten bei der Milz zurückzuführen. Es ist jedoch eine breitere Streuung der i.a. TSR-Werte zu beobachten.

Die i.a.-Injektion führte auch zu höheren Tumor zu Nieren Ratio (TKR). Dies wurde durch die gleichzeitige Erhöhung der Herddosis pro Injizierter Aktivität bei Lebermetastasen und Niere erreicht.

Durch die i.a.-Injektion beobachtet man einen ca. doppelt bis dreifachen i.a.-Benefit-Ratio, wobei diese bei TSR höher liegt als bei TKR.

Bei Änderung der Reihenfolge der Therapien ergibt sich ein besserer Effekt bei i.a.-Therapie nach i.v.-Therapie. Dabei werden jeweils höhere TSR und TKR in der i.a.-Therapie bei gleichzeitig breiterer Streuung der Werte beobachtet. Bei umgekehrte Reihenfolge erzielt man durch die i.a.-Therapie niedrigere TKR-Werte, wobei jedoch die Maximalwerte weiterhin in der i.a.-Therapie höher liegen. Hierbei ist jedoch die deutliche Limitierung der Aussagekraft durch den geringen Patientenzahl der i.a.-Therapie vor i.v.-Therapie ($n = 2$) zu berücksichtigen.

Die Änderung der Therapiereihenfolge erzielt man eine leichte Reduktion der i.a.-Benefit-Ratio von 1,7 - 2,7 bei i.a.- nach i.v.-Therapie auf 1,4 - 2,6 bei i.a.- vor i.v.-Therapie, wobei die i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} weiterhin höher liegen.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass durch die i.a.-Injektion von ^{177}Lu -DOTA-Octreotat zu eine Mehranreicherung der Aktivität in der Lebermetastasen kommt, bei gleichbleibender Belastung der Niere. Um dies jedoch weiter zu bestätigen bedarf es eines größeren Patientenkollektivs. Dadurch könnten die Daten aussagekräftiger werden.

7. Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Darstellung der Messkopf der Gammakamera (Reichmann, 2015)	15
2	Schematische Darstellung zur Aktivitätsberechnung und Ermittlung des geometrisches Mittel. Die Aktivität einer Metastase $A_{\text{Met.}}$ bzw. einer Organ A_{Organ} kann aus der ventralen und dorsalen Aktivität nach $A_{\text{Met.}} = d\sqrt{A_v \cdot A_d}$ ermittelt werden. Dies wird zusammenfassend als geometrisches Mittel bezeichnet. (A_v : ventrale Aktivitäten, A_d dorsale Aktivität, d_v : Absorptionsstrecke ventral, d_d : Absorptionsstrecke dorsal, d_m : mittlere Absorptionsstrecke, KD: Körperdicke (gesamte Absorptionsstrecke), KM: Körper Mitte, Met.: Metastase)	28
3	Ganzkörper-Aufnahme mit eingezeichneten ROIs über ventraler und dorsaler Projektion. (M_{1-4} : Lebermetastasen (rot), Bg: Hintergrund (grüne), Kd: Niere (schwarz), Sp: Milz (schwarz), Wb: Ganzkörper (blau)).	36
4	SPECT-Aufnahme mit eingezeichneten ROIs. Schwarz umrandet ist eine Lebermetastasen und grün die Niere. Die roten Linien messen jeweils die Körpertiefe an den entsprechenden Positionen und die gelbe Linie misst die Nierendicke.	37
5	Berechnete Herddosis der Lebermetastasen ($n = 49$) (a), sowie Milz ($n = 11$) und Niere ($n = 11$) (b) bei den jeweiligen Therapiezyklen. Die Säulen stellen die Mittelwerte und die Fehlerbalken die Standardabweichungen dar.	40
6	Berechnete Herddosis pro injizierter Aktivität der Lebermetastasen ($n = 49$) (a), sowie Milz ($n = 11$) und Niere ($n = 11$) (b) in dem jeweiligen Therapiezyklus. Die Säulen stellen die Mittelwerte und die Fehlerbalken die Standardabweichungen dar.	41
7	Die pro Lebermetastase ($n = 49$) berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Wert (b) jedes Patienten. Die Korrelation zwischen $\text{TSR}_{i.v.}$ und $\text{TSR}_{i.a.}$ (a) bzw. $\text{TKR}_{i.v.}$ und $\text{TKR}_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar.	45
8	Die pro Patient ($n = 11$) berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Mittelwert (b). Die Korrelation zwischen $\text{TSR}_{i.v.}$ und $\text{TSR}_{i.a.}$ (a) bzw. $\text{TKR}_{i.v.}$ und $\text{TKR}_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar.	47

- 9 Boxplot der errechneten TSR bzw. TKR. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 2,1$, $TSR_{i.a.} = 3,2$, $TKR_{i.v.} = 2,8$, $TKR_{i.a.} = 3,4$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 49
- 10 Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio für TSR bzw. TKR mit den zugehörigen Datenpunkte ($n = 49$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR = 2,1$, $TKR = 1,4$) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 51
- 11 Boxplot der Mittelwert der i.a.-Benefit-Ratio pro Patient für TSR bzw. TKR mit den zugehörigen Datenpunkte ($n = 11$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR = 2,6$, $TKR = 1,4$) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 52
- 12 Die berechneten TSR- (a) bzw. TKR-Werte (b) sortiert nach Reihenfolge der Therapien. Die blauen Punkten stellen die i.a.- nach der i.v.-Therapie ($n = 39$) und die roten Punkte die i.a.- vor den i.v.-Therapie ($n = 10$) dar. Die Korrelation zwischen $TSR_{i.v.}$ und $TSR_{i.a.}$ (a) bzw. $TKR_{i.v.}$ und $TKR_{i.a.}$ (b) ist durch die durchgezogene Linie dargestellt, wobei die schwarze Linie für i.a. nach i.v. und die rote Linie i.a. vor i.v. steht. Die gestrichelte Linie stellt zur Vergleich die maximale Korrelation von 1 dar. 54
- 13 Boxplot der berechneten TSR (a) bzw. TKR (b) bei i.a.- nach i.v.-Therapie. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 1,8$, $TSR_{i.a.} = 3,1$, $TKR_{i.v.} = 2,8$, $TKR_{i.a.} = 4,5$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 57

- 14 Boxplot der berechneten TSR (a) bzw. TKR (b) bei i.a.- vor i.v.-Therapie. Die Quantile sind durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR_{i.v.} = 2,9$, $TSR_{i.a.} = 4,5$, $TKR_{i.v.} = 3,2$, $TKR_{i.a.} = 1,8$) und der rote Punkt den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 59
- 15 Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} für i.a.- nach i.v.-Therapie mit den zugehörigen Datenpunkten ($n = 39$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR = 2,1$, $TKR = 1,4$) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 61
- 16 Boxplot der i.a.-Benefit-Ratio_{TSR} bzw. i.a.-Benefit-Ratio_{TKR} für i.a.- vor i.v.-Therapie mit den zugehörigen Datenpunkten ($n = 10$). Die einzelne Datenpunkte sind durch die Kreise und die Quantile durch den Kasten dargestellt, wobei die 1. Quantil den unteren Rand und der 3. Quantil den oberen Rand der Kasten bilden. Der Querbalken in der Kasten stellt den Median ($TSR = 1,8$, $TKR = 0,7$) und der rote Quadrat den Mittelwert dar. Der Maximal- und Minimalwerte sind als Verlängerung aus dem Kasten gekennzeichnet. 62

8. Tabellenverzeichnis

1	Übersicht über die Geschlecht- und Altersverteilung der Patienten, der Tumortyp, sowie der Zeitdifferenz zwischen der i.a.- und i.v.- Injektion	32
2	Injizierte ^{177}Lu -DOTA-Octreotat-Aktivität der jeweiligen Therapiezyklus($A_{i.a.}$: intaarerieell injizierte Aktivität, $A_{i.v.}$: intravenös injizierte Aktivität)	33
3	Anzahl der Lebermetastasen und Reihenfolge der Therapien je Patient. Außer bei Patient Nummer 2 und 6 fand die i.a.Therapie immer nach der i.v.-Therapie statt.	34
4	Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten Herddosis, sowie der Herddosis pro injizierte Aktivität aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	42
5	Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der ermittelten effektiven Halbwertszeiten aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	43
6	Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der ermittelten mittleren Lebensdauer in der jeweiligen Therapiezyklus	43
7	Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten TSR- bzw. TKR-Werte aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	46
8	Korrelations- und Steigungswerte der Fit-Geraden an die einzelnen TSR- bzw. TKR-Werte unter Beachtung der Therapiereihenfolge (i.v. - i.a.: i.a.- nach i.v.-Therapie, i.a. -i.v.: i.a.- vor i.v.-Therapie).	55
9	Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der errechneten TSR bzw. TKR unter Beachtung der Therapiereihenfolge (i.v. - i.a.: i.a.- nach i.v.-Therapie, i.a. -i.v.: i.a.- vor i.v.-Therapie).	55
10	Relative Fehler der errechneten Herddosis, sowie der Herddosis pro injizierte Aktivität aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	64
11	Relativen Fehler der ermittelten effektiven Halbwertszeit aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	66
12	Relativen Fehler ermittelten mittlere Lebensdauer aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	66
13	Relativen Fehler ermittelten TSR- bzw. TKR-Werte aller Patienten in der jeweiligen Therapiezyklus	67
14	Relative Fehler und Standardabweichung der errechneten unter Beachtung der Therapiereihenfolge.	69

9. Literaturverzeichnis

Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 19

Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren – Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologe* 2004; 10: 560–569

Baum RP, Prasad V, Hörsch D. Molekulare Bildgebung neuroendokriner Tumoren mit ⁶⁸Ga-markierten Peptiden (Somatostatinrezeptor-PET/CT). *Nuklearmedizin* 2009; 32: 115–130

Benali N, Ferjoux G, Puente E, Buscail L, Susini C. Somatostatin receptors. *Digestion* 2000; 62: 27-32

Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, Erdi AK, Aydogan B, Costes S, Watson EE, Brill AB, Charkes ND, Fisher DR, Hays MT, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med* 1999 Jan; 40: 11-36

Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* 2006; 47: 1467–1475

Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, Ferrari M, Bodei L, Cicco C de, Rossi A, Bartolomei M, Mei R, Severi S, Salvatori M, Pedrolì G, Paganelli G. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 37–51

Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Kukuk G, Biersack HJ, Gohlke S, Reichmann K. Does the pretherapeutic tumor SUV in ⁶⁸Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ¹⁷⁷Lu octreotate? *Clin Nucl Med* 2012; 37: e141-147

Ezziddin S, Reichmann K, Yong-Hing C, Damm M, Risse J, Ahmadzadehfar H, Logvinski T, Guhlke S, Biersack HJ, Sabet A. Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with ^{177}Lu -octreotate. *Nuklearmedizin* 2013; 52: 170-177

Ferjoux G, Bousquet C, Cordelier P, Benali N, Lopez F, et al. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 2000; 94: 205-210

Goretzki P, Starke A. 2014, GEP-NET: GastroEnteroPankreatische NeuroEndokrine Tumoren. www.gep-net.com (Zugriffsdatum: 03.08.2015)

Guerriero F1, Ferrari ME, Botta F, Fioroni F, Grassi E, Versari A, Sarnelli A, Pacilio M, Amato E, Strigari L, Bodei L, Paganelli G, Iori M, Pedrolì G, Cremonesi. Kidney dosimetry in ^{177}Lu and ^{90}Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 935351

Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med* 2018; 59(1): 75-81

Hermann HJ. *Nuklearmedizin*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2004: 39-57

Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2012: 499-503

Howell RW, Wessels BW, Loevinger R, Watson EE, Bolch WE, Brill AB, Charkes ND, Fisher DR, Hays MT, Robertson JS, Siegel JA, Thomas SR. The MIRD perspective 1999. *J Nucl Med* 1999; 40: 3–10

Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor HU, Choyke PL, Haberkorn U, Giesel FL. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 595-602

Kwekkeboom D, Bakker W, Kooij P, Konijnenberg M, Srinivasan A, Erion J, Schmidt M, Bugaj J, Jong M de, Krenning E. [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3]octreotate: comparison with [^{111}In -DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1319–1325

Kwekkeboom DJ, Herder WW de, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130

Menda Y, Madsen MT, O'Dorisio TM, Sunderland JJ, Watkins GL, Dillon JS, Mott SL, Schultz MK, Zamba GKD, Bushnell DL, O'Dorisio MS. 90Y-DOTATOC Dosimetry-Based Personalized Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2018; 59(11): 1692-1698

Mortimer CE, Müller U. Chemie: Das Basiswissen der Chemie. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe, 2003: 16-23, 625-639

Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461–475

Pöppel G. 2015, Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT). http://net-register.org/wDeutsch/ne_tumore/therapiemoeglichkeiten/prrt.php (Zugriffsdatum: 04.08.2015)

Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J, Buchmann I, Ezziddin S, Scheidhauer K, Krause BJ, Schmidt D, Amthauer H, Rösch F, Nagarajah J, Führer D, Lahner H, Pöppel G, Hörsch D, Walter MA, Baum RP. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., 2013: 3-14

Prasad V, Fetscher S, Baum RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. *J Pharm Pharm Sci* 2007; 10: 321–337

Reichmann K. Medizinphysik Experte der Nuklearmedizin in den Universitätskliniken in Bonn bis 2012. Private Mitteilung. 2015

Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003; 24: 389–427

Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissie J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med*. 1997; 70 :471–509

Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, Guhlke S, Biersack HJ, Ezziddin S. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2013; 54: 1857-1861

Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Gastroentero-pankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Dtsch Arztebl* 2011; 118: 305–312

Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, Robertson JS, Howell RW, Wessels BW, Fisher DR, Weber DA, Brill AB.. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999; 40: 37–61

Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J*. 2005; 52: 605–611

Tipler PA. Physik. Heidelberg-Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2000: 1389-1420

Volkmer M. Radioaktivität und Strahlenschutz. Berlin: Informationskreis Kernenergie, 2003: 19–34

10. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. S. Ezziddin, bedanken. Dafür, dass er mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn anfertigen zu können.

Mein ganz besonderen Dank gilt Herrn PD. Dr. K. Reichmann, der mich während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit hervorragend unterstützt hat. Sein fachliche Beratung, die regen Diskussionen, seine konstruktive Kritik und seine Anregungen trugen wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit bei.

Herrn PD. Dr. A. Sabet danke ich für die Einarbeitung in das Computerprogramm und Datensammlung.

Farah Afzal danke ich für das Korrekturlesen.

Zum Schluss möchte ich auf diesem Wege einen ganz besonderen Dank aussprechen an meinem Mann, meine Eltern, und meine Geschwister, für ihre unermüdliche Unterstützung und Hilfe.

Vielen Dank!